

**Family list****20** family members for: U5701**JP5140102**

Derived from 18 applications.

- 1 HARNSTOFFDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE MEDIKAMENTEHARNSTOFFDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE MEDIKAMENTE**  
Publication info: AT128975T T - 1995-10-15
- 2 New urea derivatives, processes for the preparation thereof and pharmaceutical composition comprising the same**  
Publication info: AU653019 B2 - 1994-09-15
- 3 NEW UREA DERIVATIVES, PROCESSES FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME**  
Publication info: AU1528292 A - 1992-11-12
- 4 UREA DERIVATIVES, PROCESSES FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME**  
Publication info: CA2068261 A1 - 1992-11-11
- 5 NEW UREA DERIVATIVES, PROCESSES FOR PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING SAME**  
Publication info: CN1067886 A - 1993-01-13
- 6 Urea derivatives, processes for the preparation thereof and pharmaceutical composition comprising the same**  
Publication info: DE69205327D D1 - 1995-11-16
- 7 Urea derivatives, processes for the preparation thereof and pharmaceutical composition comprising the same**  
Publication info: DE69205327T T2 - 1996-03-28
- 8 Urea derivatives, processes for the preparation thereof and pharmaceutical composition comprising the same**  
Publication info: EP0512570 A1 - 1992-11-11  
EP0512570 B1 - 1995-10-11
- 9 No English title available**  
Publication info: GB9110133D D0 - 1991-07-03
- 10 No English title available**  
Publication info: GB9112823D D0 - 1991-07-31
- 11 No English title available**  
Publication info: GB9127277D D0 - 1992-02-19
- 12 NEW UREA DERIVATIVES, PROCESSES FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME**  
Publication info: HU72458 A2 - 1996-04-29  
HU9201553D D0 - 1992-07-28
- 13 No English title available**  
Publication info: HU9203574D D0 - 1993-01-28
- 14 NEW UREA DERIVATIVES, PROCESSES FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME**  
Publication info: IE921494 A1 - 1992-11-18
- 15 No English title available**  
Publication info: IL101785D D0 - 1992-12-30
- 16 UREA DERIVATIVE AND ITS PRODUCTION**  
Publication info: JP5140102 A - 1993-06-08
- 17 Urea derivatives, processes for the preparation thereof and pharmaceutical composition comprising the same**  
Publication info: MX9202142 A1 - 1993-06-01

**18 NEW UREA DERIVATIVES, PROCESSES FOR THE PREPARATION  
THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE  
SAME**

Publication info: ZA9203216 A - 1993-01-27

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-140102

(43) 公開日 平成5年(1993)6月8日

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>  
C 07 D 209/14  
A 61 K 31/34  
31/38  
31/40  
C 07 D 307/82

識別記号  
ADN  
ABX

府内整理番号  
9283-4C  
7252-4C  
7252-4C  
7252-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数13(全31頁) 最終頁に統く

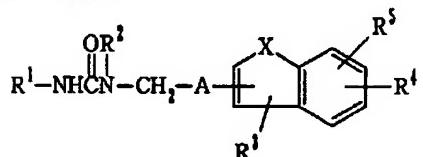
(21) 出願番号 特願平4-116348  
(22) 出願日 平成4年(1992)5月8日  
(31) 優先権主張番号 9110133 7  
(32) 優先日 1991年5月10日  
(33) 優先権主張国 イギリス(GB)  
(31) 優先権主張番号 9112823 1  
(32) 優先日 1991年6月14日  
(33) 優先権主張国 イギリス(GB)  
(31) 優先権主張番号 9127277 3  
(32) 優先日 1991年12月23日  
(33) 優先権主張国 イギリス(GB)

(71) 出願人 000005245  
藤沢薬品工業株式会社  
大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号  
(72) 発明者 伊藤 義邦  
茨城県つくば市吾妻4-16-4-305  
(72) 発明者 大根 和彦  
茨城県つくば市松代2-25-10  
(72) 発明者 田中 洋和  
茨城県土浦市乙戸南1-4-8  
(74) 代理人 弁理士 関 英男

(54) 【発明の名称】 尿素誘導体およびその製造法

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 下記式:



(式中、R<sup>1</sup>はハロゲン等で置換されていてよいアリール、R<sup>2</sup>はシクロ(低級)アルキル等の置換基で置換されていてよい低級アルキル等、R<sup>3</sup>はハロゲン等の置換基で置換されていてよいアリール等、R<sup>4</sup>は低級アルキル等、R<sup>5</sup>は水素等、Aは単結合等、およびXはO等を意味する)で示される尿素誘導体および、その製造法、ならびにそれを有効成分とするACAT阻害剤。

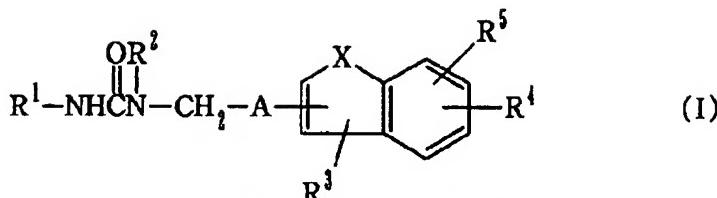
【効果】 上記化合物を有効成分とする医薬品は高コレステロール血症、高脂血症、アテローム性動脈硬化症の予防、治療に有用である。

(2)

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式:



[式中、R<sup>1</sup> はハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルコキシもしくはアシリルアミノで置換されていてもよいアリール、

R<sup>2</sup> は水素；アルキル；シクロアルキル；またはシクロ（低級）アルキル、シクロ（低級）アルケニル、複素環基もしくはハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシからなる群より選ばれた置換基をもっていてもよいアリールで置換された低級アルキル；R<sup>3</sup> は水素、低級アルキルまたはハロゲン、ニトロ、アミノもしくは低級アルキルアミノで置換されていてもよいアリール、

R<sup>4</sup> は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンで置換されていてもよいアリール、

R<sup>5</sup> は水素、ハロゲン、低級アルキルまたはアリール、Aは単結合または低級アルキレン、

XはO、SまたはNH、をそれぞれ意味する

（但し、R<sup>2</sup> がシクロアルキルである場合は、R<sup>3</sup> がハロゲン、ニトロ、アミノもしくは低級アルキルアミノで置換されていてもよいアリールであるか、またはR<sup>4</sup> がハロゲン、低級アルコキシまたはハロゲンで置換されていてもよいアリールである）] で表わされる化合物およびその塩。

【請求項2】 R<sup>2</sup> が水素；アルキル；シクロアルキル；またはシクロ（低級）アルキル、複素環基もしくはハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシからなる群より選ばれた置換基をもっていてもよいアリールで置換された低級アルキルである請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 R<sup>1</sup> がハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいアリール、R<sup>2</sup> がアルキル；シクロアルキル；またはシクロ（低級）アルキル、複素環基もしくはハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシからなる群より選ばれた置換基をもっていてもよいアリールで置換された低級アルキル、R<sup>5</sup> が水素である請求項2に記載の化合物。

【請求項4】 R<sup>2</sup> がアルキル；シクロアルキル；またはアリールで置換された低級アルキルである請求項3に記載の化合物。

【請求項5】 R<sup>1</sup> がハロゲンもしくは低級アルコキシ

10

で置換されていてもよいアリール、XがOまたはSである請求項3に記載の化合物。

【請求項6】 R<sup>3</sup> が水素またはハロゲンで置換されていてもよいアリール、R<sup>4</sup> が水素、ハロゲン、低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよいアリールである請求項5に記載の化合物。

【請求項7】 R<sup>2</sup> がアルキル；シクロアルキル；またはアリールで置換された低級アルキルである請求項6に記載の化合物。

20

【請求項8】 R<sup>1</sup> が低級アルキル、ハロゲンもしくは低級アルコキシで置換されたフェニル、R<sup>2</sup> がアルキル；シクロアルキル；またはシクロ（低級）アルキル、フリル、チエニル、ビリジルもしくは低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシからなる群より選ばれた置換基をもっていてもよいフェニルで置換された低級アルキル、R<sup>3</sup> が低級アルキルもしくはハロゲンで置換されていてもよいフェニルであるか、またはR<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> が前記定義の通りで、R<sup>4</sup> がハロゲンまたは低級アルキルもしくはハロゲンで置換されていてもよいフェニルである請求項6に記載の化合物。

30

【請求項9】 R<sup>1</sup> がハロゲンで置換されたフェニル、R<sup>2</sup> がフリル、チエニルもしくは低級アルキルおよびハロゲンからなる群より選ばれた置換基をもっていてもよいフェニルで置換されていてもよい低級アルキル、R<sup>3</sup> が低級アルキルもしくはハロゲンで置換されたフェニル、R<sup>4</sup> がハロゲンまたは低級アルキルである請求項8に記載の化合物。

40

【請求項10】 N-ベンジル-N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素。

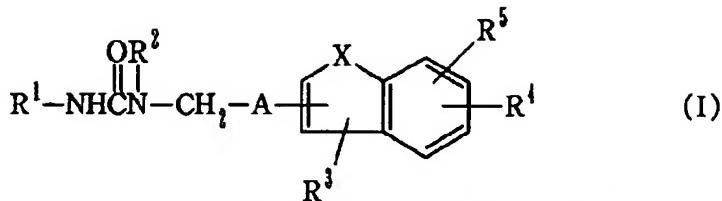
【請求項11】 N-[3-(4-ブロモフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-フルフリル-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素。

【請求項12】 式：

【化2】

3

4



[式中、R<sup>1</sup> はハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルコキシもしくはアシリアルミノで置換されていてもよいアリール、

R<sup>2</sup> は水素；アルキル；シクロアルキル；またはシクロ（低級）アルキル、シクロ（低級）アルケニル、複素環基もしくはハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシからなる群より選ばれた置換基をもっていてもよいアリールで置換された低級アルキル；R<sup>3</sup> は水素、低級アルキルまたはハロゲン、ニトロ、アミノもしくは低級アルキルアミノで置換されていてもよいアリール、

R<sup>4</sup> は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンで置換されていてもよいアリール、

R<sup>5</sup> は水素、ハロゲン、低級アルキルまたはアリール、\*

\* Aは単結合または低級アルキレン、XはO、SまたはNH、をそれぞれ意味する

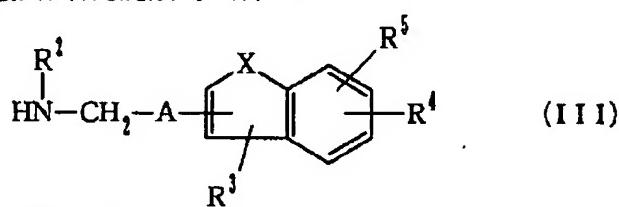
（但し、R<sup>2</sup> がシクロアルキルである場合は、R<sup>3</sup> がハロゲン、ニトロ、アミノもしくは低級アルキルアミノで置換されていてもよいアリールであるか、またはR<sup>4</sup> がハロゲン、低級アルコキシまたはハロゲンで置換されていてもよいアリールである）] で表わされる化合物およびその塩の製造法であって、

(a) 式：



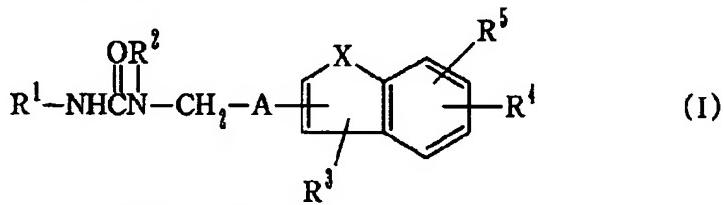
で表わされる化合物を式：

【化3】



で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式：

【化4】



で表わされる化合物またはその塩を得る（上記各式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、AおよびXはそれぞれ前記定義の通りである）か

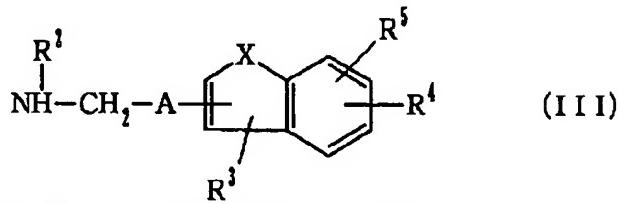
※ R<sup>1</sup> - NH<sub>2</sub> (IV)

で表わされる化合物またはその塩と式

【化5】

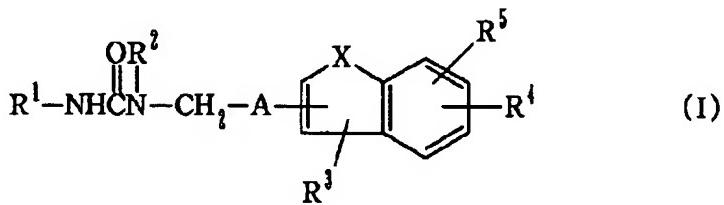
(b) 式：

※



で表わされる化合物またはその塩をウレイド基形成反応に付すことによって、式：

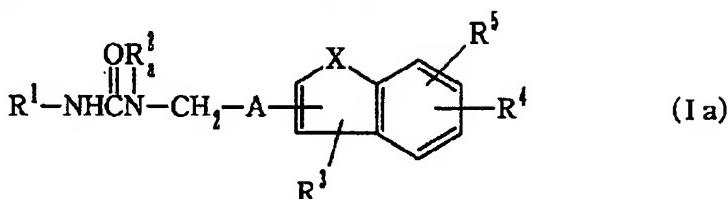
【化6】



で表わされる化合物またはその塩を得る（上記各式中、  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、AおよびXはそれぞれ  
前記定義の通りである）か、

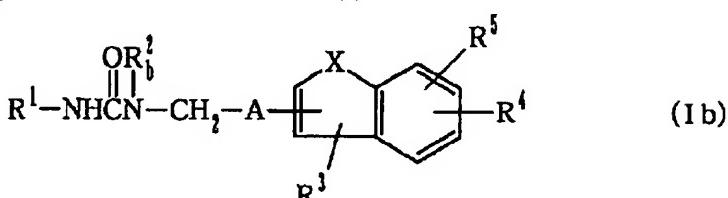
\* (c) 式：  
【化7】

\*



で表わされる化合物またはその塩を脱アルキル化反応に  
付すことによって、式：

※

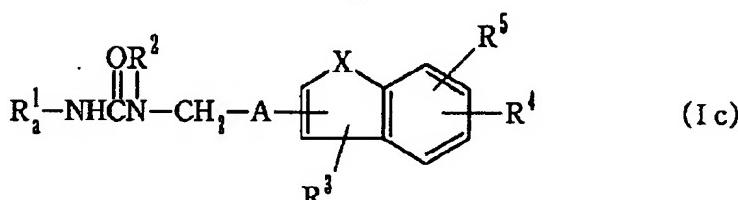


で表わされる化合物またはその塩を得る（上記各式中、  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、A、Xはそれぞれ前記定義の  
通りであり、  
R<sup>2</sup>は低級アルコキシ置換アリールで置換された低級ア  
ルキル、

★R<sup>2</sup>はヒドロキシ置換アリールで置換された低級アルキ  
ルを示す）か

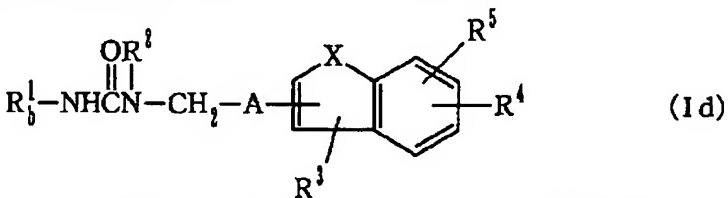
20 (d) 式：  
【化9】

★



で表わされる化合物またはその塩を還元に付して、式：

【化10】



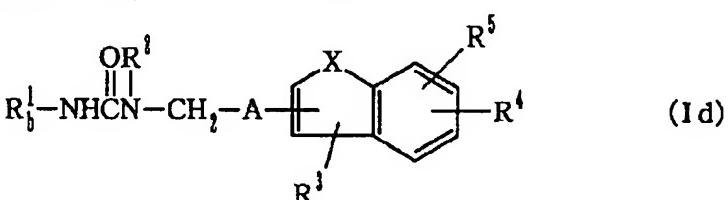
で表わされる化合物またはその塩を得る（上記各式中、  
R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、A、Xはそれぞれ前記定義の  
通りであり、

★R<sup>1</sup>はアミノで置換されたアリールを示す）か、

R<sup>1</sup>はニトロで置換されたアリール、

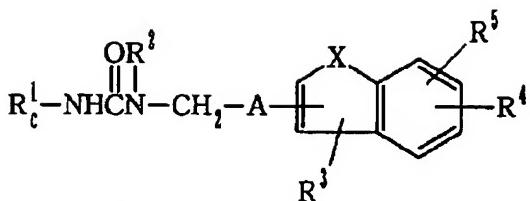
(e) 式：  
【化11】

★



で表わされる化合物またはその塩をアシリル化剤と反応さ  
せて、式：

【化12】

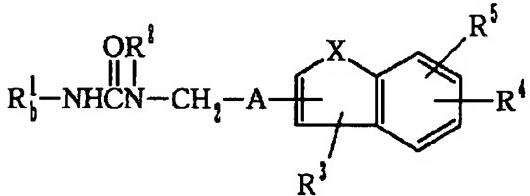


(I e)

で表わされる化合物またはその塩を得る（上記各式中、  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、A、Xはそれぞれ前記  
定義の通りであり、

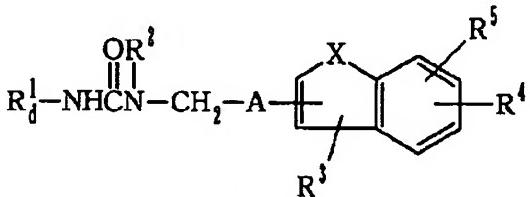
\* (f) 式：

【化13】



(I d)

で表わされる化合物またはその塩をアルキル化剤と反応  
させて、式：



(I f)

で表わされる化合物またはその塩を得る（上記各式中、  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、A、Xはそれぞれ前記  
定義の通りであり、

R<sup>1</sup>は低級アルキルアミノで置換されたアリールを示すことを特徴とする前記製造法。

【請求項13】 請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する高コレステロール血症、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症またはこれらが原因の疾患の予防および／または治療剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規な尿素誘導体およびその塩に関する。より詳しくは、アシル-CoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（以下ACATと称する）阻害活性を有する新規尿素誘導体およびその塩、その製造法、およびそれらを有効成分として含有する高コレステロール血症、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症またはこれらが原因の疾患の予防および／または治療剤に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】 尿素誘導体のあるものは、たとえば米国特許4,473,579号、同4,623,662号、欧州特許出願公開0354994号、同0399422号、国際特許出願公開WO91/13871号に記載されているように、ACAT阻害剤として既に知られている。

30

40

## 【0003】

【発明の目的】 本発明の一つの目的は、ACAT阻害活性を有する新規かつ有用な尿素誘導体およびその塩を提供することである。本発明の他の目的は、前記尿素誘導体およびその塩の製造法を提供することである。本発明のさらに他の目的は、前記尿素誘導体および医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する高コレステロール血症、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症またはこれらが原因の疾患の予防および／または治療剤を提供することである。

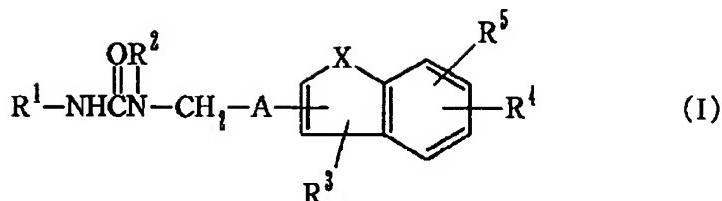
## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 高い血中コレステロール値および血中脂質値は、アテローム性動脈硬化症の発症を引き起す条件となる。ACATの触媒作用によるコレステロールのエステル化を阻害すると、コレステロールの腸管吸収が抑制され、また動脈壁内膜におけるコレステロール・エステルの細胞内蓄積を減少させることはよく知られる。従って、ACAT阻害薬は、高コレステロール血症、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症またはこれらが原因の疾患、たとえば心不全（たとえば狭心症、心筋梗塞など）、脳血管障害（たとえば脳梗塞、脳卒中など）、動脈瘤、末梢血管障害、黄色腫、経皮経管冠動脈形成術後の再発狭窄症などの予防および／または治療に有用である。

## 【0005】

【発明の構成】 本発明の目的化合物である尿素誘導体は新規であり、下記の一般式（I）

【化15】



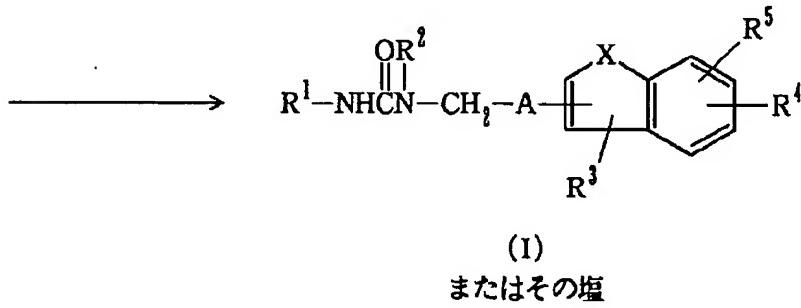
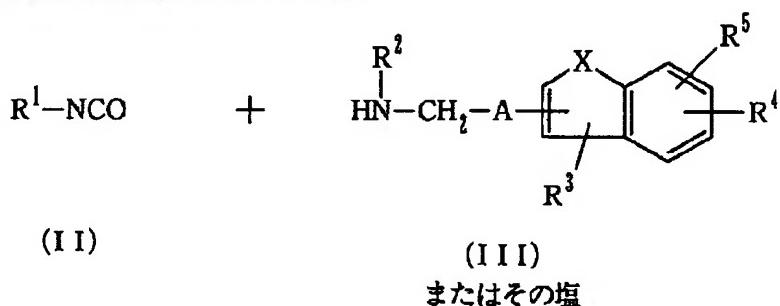
[式中、R<sup>1</sup> はハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルコキシもしくはアシリアルアミノで置換されていてもよいアリール、R<sup>2</sup> は水素；アルキル；シクロアルキル；またはシクロ（低級）アルキル、シクロ（低級）アルケニル、複素環基もしくはハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシからなる群より選ばれた置換基をもっていてもよいアリールで置換された低級アルキル；R<sup>3</sup> は水素、低級アルキルまたはハロゲン、ニトロ、アミノまたは低級アルキルアミノで置換されていてもよいアリール、R<sup>4</sup> は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンで置換されていてもよいアリール、R<sup>5</sup> は水素、ハロゲン、低級アルキルまたはアリール、A は単結合または低級アルキレン、X は\*

10 \* O、S または NH、をそれぞれ意味する  
（但し、R<sup>2</sup> がシクロアルキルである場合は、R<sup>3</sup> がハロゲン、ニトロ、アミノもしくは低級アルキルアミノで置換されていてもよいアリールであるか、またはR<sup>4</sup> がハロゲン、低級アルコキシまたはハロゲンで置換されていてもよいアリールである）で表わされる化合物およびその塩である。

【0006】目的化合物（I）またはその塩は、下記の反応式で示される諸方法によって製造することができる。

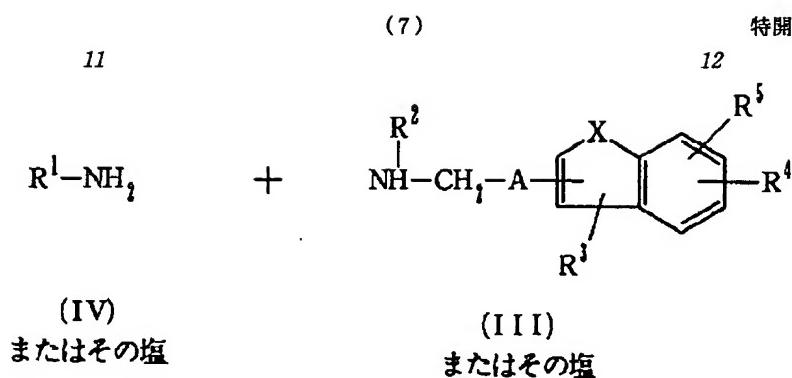
20 製造法1

【化16】

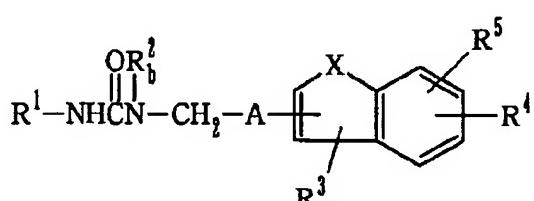
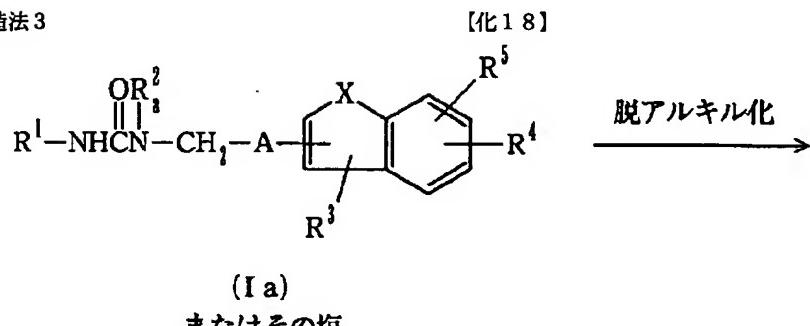


【0007】製造法2

【化17】



【0008】製造法3

(I b)  
またはその塩

【0009】製造法4

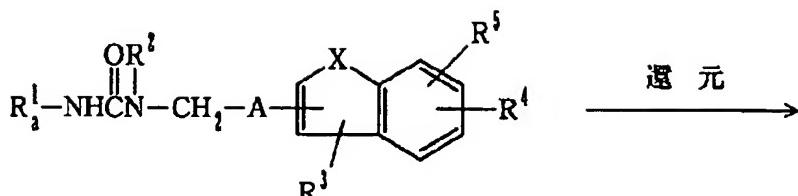
【化19】

(8)

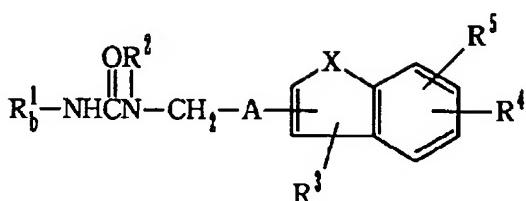
特開平5-140102

13

14



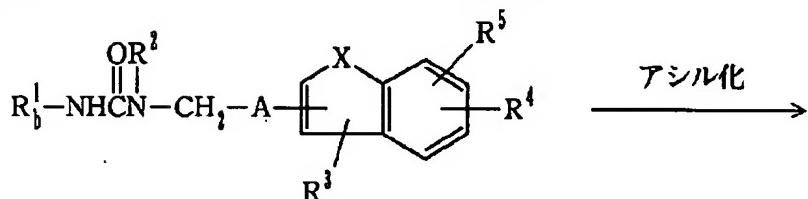
(Ic)  
またはその塩



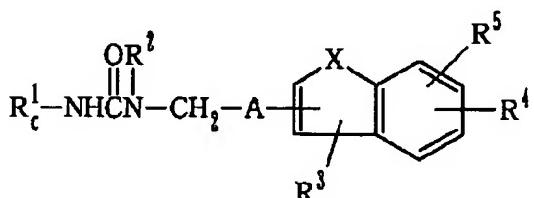
(Id)  
またはその塩

【0010】製造法5

【化20】



(Id)  
またはその塩

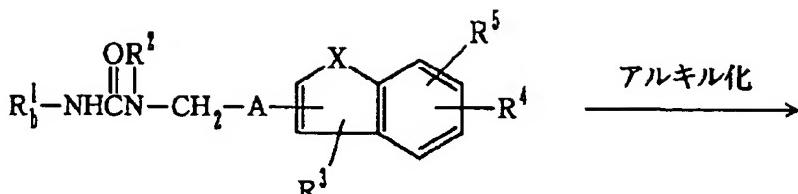


(Ie)  
またはその塩

【0011】製造法6

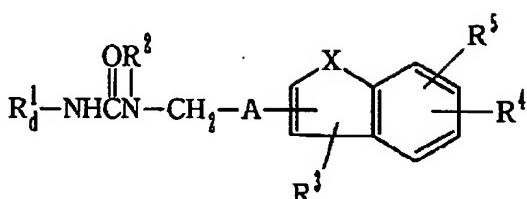
【化21】

15

(Id)  
またはその塩

16

アルキル化

(If)  
またはその塩

【0012】 [上記各式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、A、Xはそれぞれ前記定義の通りであり、R<sup>2</sup>は、低級アルコキシ置換アリールで置換された低級アルキル、R<sup>2</sup>は、ヒドロキシ置換アリールで置換された低級アルキル、R<sup>1</sup>は、ニトロで置換されたアリール、R<sup>1</sup>は、アミノで置換されたアリール、R<sup>1</sup>は、アシリルアミノで置換されたアリール、R<sup>1</sup>は、低級アルキルアミノで置換されたアリール、をそれぞれ示す]

【0013】 本明細書の前記ならびに後記の記載において、本発明の範囲に包含される種々の定義の好適な例を 30 次に詳細に説明する。

【0014】 「低級」とは、特記ない限り、炭素原子数1ないし6を意味する。

【0015】 「シクロ（低級）アルキル」における低級部分とは、炭素原子数3ないし6を意味する。「シクロ（低級）アルケニル」における低級部分とは、炭素原子数3ないし6を意味する。

【0016】 「アルキル」には、低級アルキルおよび高級アルキルが含まれる。「シクロアルキル」には、シクロ（低級）アルキルおよびシクロ（高級）アルキルが含まれる。 40

【0017】 「低級アルキル」ならびに「低級アルキルアミノ」および「アル（低級）アルキル」における低級アルキル部分の好適な例としては、メチル、エチル、ブロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなどの直鎖または分枝アルキルを挙げることができ、なかでも好ましいものはメチル、エチル、ブロピル、イソブロピル、ペンチルまたはイソペンチルである。

【0018】 好適な「シクロ（低級）アルキル」として 50 る。

は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチルまたはシクロヘキシルを挙げることができる。好適な「シクロ（低級）アルケニル」としては、シクロプロペニル、シクロブテンニル、シクロベンテンニルまたはシクロヘキセニルを挙げができる。

【0019】 「高級」とは、特記ない限り、炭素原子数7ないし20を意味する。好適な「高級アルキル」としては、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘptaデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコシル、メチルヘプチル、メチルオクチル、メチルノニル、メチルデシル、エチルヘプチル、エチルオクチル、エチルノニル、エチルデシルなどの直鎖または分枝アルキルを挙げることができ、なかでも好ましいのは炭素原子7ないし10個を持つもの、最も好ましいのはヘプチルまたはノニルである。

【0020】 好適な「シクロ（高級）アルキル」としては、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロトリデシル、シクロテトラデシル、シクロベンタデシル、シクロヘキサデシル、シクロヘptaデシル、シクロオクタデシル、シクロノナデシル、シクロエイコシルを挙げることができ、なかでも好ましいのは炭素原子7ないし10個を有するもの、最も好ましいのはシクロヘプチルである。

【0021】 好適な「低級アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどの直鎖または分枝アルコキシを挙げることができ、なかでも好ましいのはメトキシであ

【0022】好適な「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を挙げることができ、なかでも好ましいのはフッ素または塩素である。

【0023】好適な「アリール」としては、フェニル、ナフチル、低級アルキルで置換されたフェニル（たとえばトリル、キシリル、メシチル、クメニル、ジイソプロピルフェニルなど）などを挙げることができ、なかでも好ましいのはフェニルまたは低級アルキルで置換されたフェニルである。

【0024】好適な「低級アルキルアミノ」としては、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのモノまたはジ（低級アルキル）アミノを挙げることができ、なかでも好ましいものはジメチルアミノである。好適な「アル（低級）アルキル」としては、フェニル（低級）アルキル（たとえばベンジル、フェネチル、フェニルプロピルなど）、ベンズヒドリル、トリチル、トリルメチル、キシリルメチル、メシチルメチル、クメニルメチルなどを挙げることができ、なかでも好ましいのはフェニル（低級）アルキルであり、最も好ましいのはベンジルである。

【0025】好適な「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、エチルエチレンなどの直鎖または分枝アルキレンを挙げができる。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> およびR<sup>4</sup> におけるアリール基は、前記置換基1ないし5個で置換されていてもよく、好ましい置換基の数は1、2または3個である。

【0026】R<sup>2</sup> における低級アルキルの置換基としてのアリール基は、前記置換基1ないし5個で置換されていてもよく、好ましい置換基の数は1、2または3個である。

【0027】好適な「ハロゲンで置換されたアリール」としては、クロロフェニル、ジクロロフェニル、ジフルオロフェニル、トリクロロフェニルまたはトリフルオロフェニルを挙げができる。

【0028】好適な「複素環基」としては、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子などのヘテロ原子を少なくとも1個有する飽和または不飽和の単環または多環式複素環基を挙げができる。

【0029】上記の如く定義した「複素環基」の好ましい例としては、窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、より好ましくは5ないし6員の不飽和複素单環基、たとえばピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ビリジル、ビリジルN-オキシド、ジヒドロビリジル、テトラヒドロビリジル、ビリミジル、ピラジニル、ビリダジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラジニル、テトラゾリルなど；窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、より好ましくは5ないし6員の飽和複素单環基、たとえばピロリジニル、イミダゾリジニル、ビペリジノ、ビペラジニルなど；窒素原子1ないし5個を有す

る不飽和複素環基、たとえば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリルなど；

【0030】酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員の不飽和複素单環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリルなど；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員の飽和複素单環基、たとえばモルホリノ、シドノニルなど；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和複素環基、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど；

【0031】硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員の不飽和複素单環基、たとえばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリルなど；硫黄原子1ないし2個を有する3ないし8員の不飽和複素单環基、たとえばチエニルなど；硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和複合複素環基、たとえばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど；酸素原子1個を有する3ないし8員の不飽和複素单環基、たとえばフリルなど；硫黄原子1ないし2個を有する不飽和複合複素環基、たとえばベンゾチエニルなど；酸素原子1ないし2個を有する不飽和複合複素環基、たとえばベンゾフラニルなど；などを挙げることができる。

【0032】複素環基として好ましいものは、ピリジルまたはフリルである。

【0033】「アシリルアミノ」における好適なアシリル部分としては、カルボキシ；エステル化されたカルボキシ；低級アルキル、シクロ（低級）アルキル、アリールおよびヒドロキシからなる群より選ばれる置換基で置換されていてもよいカルバモイル；低級アルカノイル；複素環カルボニル；低級アルキルスルホニル；などを挙げることができる。

【0034】エステル化されたカルボキシとしては、置換または非置換低級アルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、2-ヨードエトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルなど）、置換または非置換アリールオキシカルボニル（たとえばフェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど）、置換または非置換アル（低級）アルコキシカルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルなど）などを挙げができる。

【0035】低級アルカノイルとしては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレ

リル、イソバレリル、ビバロイル、ヘキサノイルなどが挙げられ、なかでも好ましいのはアセチルである。

【0036】「複素環カルボニル」における複素環部分としては、「複素環基」で例示したのと同じものを挙げることができる。

【0037】低級アルキルスルホニルとしては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなどが挙げられ、なかでも好ましいのはメチルスルホニルである。

【0038】好適な「アシリルアミノ」としては、低級アルカノイルアミノおよび低級アルキルスルホニルアミノを挙げることができ、なかでも好ましいのはアセチルアミノまたはメチルスルホニルアミノである。 10

【0039】好ましい化合物(I)としては、R<sup>1</sup>がハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノもしくは低級アルキルスルホニルアミノで置換されていてもよいアリール（より好ましくはフェニルまたは低級アルキルで置換されたフェニル）、R<sup>2</sup>が水素；アルキル；シクロアルキル；またはシクロ（低級）アルキル、シクロ（低級）アルケニル、複素環基（より好ましくはビリジルまたはフリル）もしくはハロゲン、ヒドロキシもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいアリール（より好ましくはフェニルまたは低級アルキルで置換されたフェニル）で置換された低級アルキル、R<sup>3</sup>が水素、低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよいアリール（より好ましくはフェニルまたは低級アルキルで置換されたフェニル）、R<sup>4</sup>が水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンで置換されていてもよいアリール（より好ましくはフェニル）、R<sup>5</sup>が水素、Aが単結合または低級アルキレン、XがOまたはSであるもの；またはR<sup>1</sup>がハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいアリール（より好ましくはフェニルまたは低級アルキルで置換されたフェニル）、R<sup>2</sup>がアルキル、シクロアルキルまたはアル（低級）アルキル（より好ましくはフェニル（低級）アルキル）、R<sup>3</sup>が水素、低級アルキルまたはハロゲン、ニトロ、アミノもしくは低級アルキルアミノで置換されていてもよいアリール（より好ましくはフェニル）、R<sup>4</sup>が水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンで置換されていてもよいアリール（より好ましくはフェニル）、R<sup>5</sup>が水素、Aが単結合または低級アルキレン、XがOまたはSであるものを挙げることができる。 20

【0040】より好ましい化合物(I)としては、R<sup>1</sup>がハロゲンで置換されたアリール（より好ましくはフェニル）、R<sup>2</sup>がアルキルまたはアル（低級）アルキル（より好ましくはフェニル（低級）アルキル）、R<sup>3</sup>がハロゲンで置換されたアリール（より好ましくはフェニル）、R<sup>4</sup>が低級アルキル、R<sup>5</sup>が水素、Aが単結合または低級アルキレン、XがOであるものを挙げることが 50

できる。

【0041】目的化合物(I)の医薬として許容される塩の好適な例としては、慣用の無毒性の塩、たとえば無機酸付加塩（たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩など）、有機酸付加塩（たとえば醋酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など）、アルカリ金属塩（たとえばナトリウム塩、カリウム塩など）などを挙げることができる。

【0042】目的化合物(I)の製造法を以下に詳細に述べる。

#### 製造法1

目的化合物(I)またはその塩は、化合物(II)を化合物(III)またはその塩と反応させることによって製造することができる。化合物(III)の好適な塩としては、酸付加塩、たとえば無機酸付加塩（たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩など）、有機酸付加塩（たとえば醋酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など）、無機塩基との塩（たとえばナトリウム塩、カリウム塩など）などを挙げることができる。

【0043】反応は、通常、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチルなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。

【0044】反応は、アルカリ金属重炭酸塩、トリ（低級）アルキルアミン、ビリジン、N-（低級）アルキルモルホリン、N, N-ジ（低級）アルキルベンジルアミンなどの無機もしくは有機塩基の存在下で行うこともできる。反応温度は特に限定されず、冷却下または室温で反応を行うことが好ましい。

#### 【0045】製造法2

目的化合物(I)またはその塩は、化合物(IV)またはその塩と化合物(III)またはその塩をウレイド基形成反応に付すことによって製造することができる。化合物(III)および(IV)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したのと同じものを挙げることができます。

【0046】本反応は、カルボニル基を導入する試薬、たとえばホスゲン、ハロ醋酸エステル化合物（たとえばクロロ醋酸エチル、クロロ醋酸トリクロロメチルなど）、N, N'-カルボニルジミダゾール、金属カルボニル化合物（たとえばコバルトカルボニル、マンガンカルボニルなど）、一酸化炭素と塩化パラジウムなどの触媒の組合せなどの存在下で行われる。

【0047】反応は、通常、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で

21

行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

#### 【0048】製造法3

目的化合物(Ib)またはその塩は、化合物(Ia)またはその塩を脱アルキル化反応に付すことによって製造することができる。化合物(Ia)および(Ib)の好適な塩としては化合物(I)で例示した如き酸付加塩を挙げることができる。

【0049】反応は、ルイス酸を含む酸(たとえば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、三臭化硼素、三塩化硼素など)またはトリ(低級アルキル)シリルイオダイド(たとえばトリメチルシリルイオダイドなど)の存在下で行われる。反応は、通常、水、酢酸、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合物、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒などの溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

#### 【0050】製造法4

目的化合物(Id)またはその塩は、化合物(Ic)またはその塩を還元に付すことによって製造することができる。化合物(Ic)および(Id)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したのと同じものを挙げることができる。

【0051】本還元は、化学還元、接触還元などで行われる。化学還元に用いる好適な還元剤としては、金属(たとえば錫、亜鉛、鉄など)または金属化合物(たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど)と有機または無機酸(たとえば硫酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など)との組合せを挙げることができる。

【0052】接触還元に用いる好適な触媒としては、白金触媒(たとえば白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線など)、パラジウム触媒(たとえばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウムなど)、ニッケル触媒(たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど)、コバルト触媒(たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど)、鉄触媒(たとえば還元鉄、ラネー鉄など)、銅触媒(たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など)などの慣用のものを挙げることができる。

【0053】本還元は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、アルコール(たとえばメタノール、エタノール、プロパンノールなど)、N,N-ジメチルホルムアミド、それらの混合物などの溶媒中で行われる。さらに、化学還元に用いられる前記の酸が液状である場合、これらは溶媒として用いることもできる。また、接触還元に用いる好適な溶媒としては、前記溶媒、その他ジエチルエーテル、塩化メチレン、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの慣用の溶媒、それらの混

10

合物を挙げることができる。本還元の反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

【0054】本反応では、R<sup>3</sup>としてニトロで置換されたアリールをもつ化合物(Ic)を原料化合物として使用する場合、反応条件によって、R<sup>3</sup>としてアミノで置換されたアリールをもつ化合物(Id)が得られることがある。この場合も本反応の範囲に含まれる。

#### 【0055】製造法5

目的化合物(Ie)またはその塩は、化合物(Id)またはその塩をアシル化剤と反応させることによって製造することができる。化合物(Ie)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したのと同じものを挙げることができる。

【0056】前記アシル化剤としては、式: R<sup>6</sup>-OH(式中、R<sup>6</sup>は先に例示した如きアシルである)で表わされる有機酸もしくはその反応性誘導体を挙げることができる。

【0057】有機酸の好適な反応性誘導体としては、酸ハライド(たとえば酸塩化物、酸臭化物など)、酸アジド、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどの慣用のものを挙げることができる。アシル化剤として遊離の酸を用いる場合、アシル化反応は、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミドなどの慣用の縮合剤の存在下で行うことが好ましい。

【0058】本反応は、通常、水、アセトン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、アセトニトリル、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒、それらの混合物などの溶媒中で行われる。

20

【0059】本反応は、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウムなどの慣用の塩基の存在下でも有利に行うことができる。反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

#### 【0060】製造法6

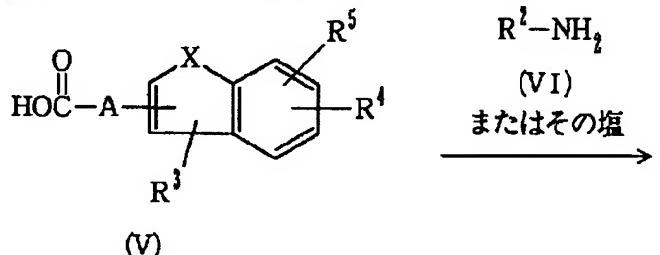
目的化合物(If)またはその塩は、化合物(Id)またはその塩をアルキル化剤と反応させることによって製造することができる。化合物(If)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したのと同じものを挙げることができる。

30

【0061】好適なアルキル化剤としては、ハロゲン化低級アルキル(たとえばヨウ化メチル、臭化エチルなど)、カルボニル化合物、たとえば脂肪族ケトン(たとえばアセトン、エチルメチルケトンなど)、カルボアルデヒド(たとえばホルムアルデヒド、エタナールなど)、オルトカルボン酸エステル(たとえばオルト硫酸トリエチルなど)などと化学還元剤および接触還元剤を含む還元剤(たとえば硫酸、水素化硼素ナトリウム、水素化シアノ硼素ナトリウム、パラジウム炭など)との組合せを挙げることができる。

【0062】反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、ジオキサン、アルコール（たとえばメタノール、エタノールなど）、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、それらの混合物などの溶媒中で行われる。さらに、前記アルキル化剤が液状の場合、これらは溶媒として使用することもできる。反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

【0063】本反応では、R<sup>3</sup>としてアミノで置換され\*



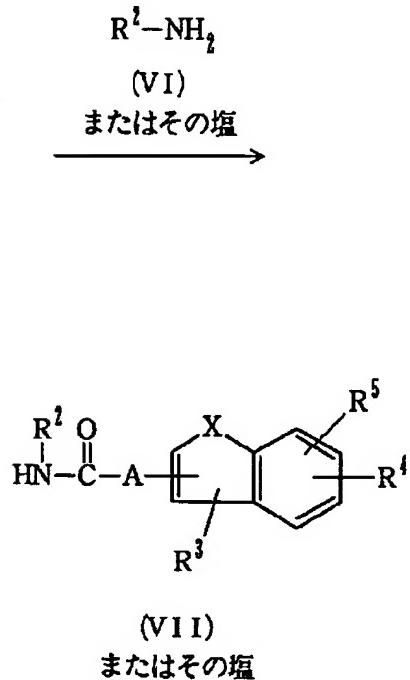
もしくはカルボキシ基  
におけるその反応性誘  
導体またはそれらの塩

\*たアリールをもつ化合物(I d)を原料化合物として使用する場合、反応条件によって、低級アルキルアミノで置換されたアリールを持つ化合物(I f)が得られることがある。この場合も本反応の範囲に含まれる。

【0064】原料化合物(I I I)のうち、あるものは新規であり、下記の反応式で示される方法で製造することができる。

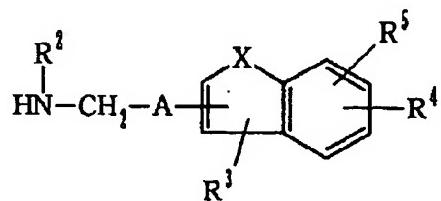
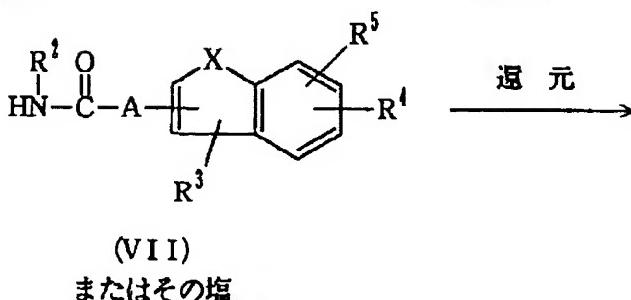
製造法A

【化22】



【0065】製造法B

【化23】



(III)  
またはその塩

(上記各式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、A、Xはそれ 50 ぞれ前記定義の通りである)

25

【0066】原料化合物の前記製造法を以下に詳細に説明する。

## 製造法A

化合物(VII)またはその塩は、化合物(V)もしくはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはそれらの塩を化合物(VI)またはその塩と反応させることによって製造することができる。化合物(V)、その反応性誘導体、化合物(VI)および化合物(VII)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したのと同じものを挙げることができる。

【0067】化合物(V)の好適な反応性誘導体としては、酸ハライド、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどを挙げることができる。その好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；置換燐酸（たとえばジアルキル燐酸、フェニル燐酸、ジフェニル燐酸、ジベンジル燐酸、ハロゲン化燐酸など）、ジアルキル亜燐酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸（たとえばメタンスルホン酸など）、アルキル炭酸、脂肪族カルボン酸（たとえばビバル酸、吉草酸、イソ吉草酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸など）もしくは芳香族カルボン酸（たとえば安息香酸など）などの酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性アミド；または活性エステル（たとえばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル[ $(CH_3)_2N^+ = CH^-$ ]エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシリフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレシルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ビリジルエステル、ビペリジルエステル、8-キノリルチオエステルなど）またはN-ヒドロキシ化合物【たとえばN, N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾールなど】とのエステルなどを挙げることができる。これらの反応性誘導体は、使用する化合物(V)の種類に応じて適宜選択すればよい。

【0068】反応は、通常、水、アルコール（たとえばメタノール、エタノールなど）、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ビリジンなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。これら慣用の溶媒は、水との混合物として使用することもできる。

10

20

30

40

26

【0069】本反応において、化合物(V)を遊離酸の形またはその塩の形で用いる場合、反応は、慣用の縮合剤、たとえばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド；N, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド；N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；N, N'-カルボニルビス-(2-メチルイミダゾール)；ペントメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン；ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン；エトキシアセチレン；1-アルコキシ-1-クロロエチレン；トリアルキルホスファイト；ポリ燐酸エチル、ポリ燐酸イソプロピル、オキシ塩化燐（塩化ホスホリル）；三塩化燐；塩化チオニル；塩化オキザリル；トリフェニルホスフィン；2-エチル-7-ヒドロキシベンゾイソオキサゾリウム塩；水酸化2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウム分子内塩；1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；N, N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロ燐酸トリクロロメチル、オキシ塩化燐などと反応させて調製されるいわゆるヴィルスマイヤー試薬などの存在下で行なうことが好ましい。

【0070】本反応は、アルカリ金属重碳酸塩、トリ(低級)アルキルアミン、ビリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N, N-ジ(低級)アルキルベンジルアミンなどの無機もしくは有機塩基の存在下で行なうことができる。反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

## 【0071】製造法B

化合物(III)またはその塩は、化合物(VII)またはその塩を還元剤と反応させることによって製造することができる。化合物(VII)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したのと同じものを挙げることができる。

【0072】好適な還元剤としては、ジボラン、金属水素化物（たとえば水素化アルミニウムリチウムなど）、金属水素化物（たとえば水素化アルミニウムリチウムなど）とルイス酸（たとえば塩化アルミニウムなど）との組合せなどを挙げることができる。

【0073】反応は、通常、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

【0074】前記製造法で得られた化合物は、粉末化、再結晶、カラムクロマトグラフィー、再析出などの慣用の方法で単離、精製することができる。化合物(I)およ

びその他の化合物には、不斉炭素に基づく1個以上の

27

立体異性体が存在する場合があるが、これらの異性体およびそれらの混合物はすべて本発明の範囲に含まれる。

【0075】目的化合物(I)および医薬として許容されるその塩は、強力なACAT阻害活性を有するので、高コレステロール血症、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症またはこれらが原因の疾患の予防および/または治療に有用である。

【0076】

【発明の効果】目的化合物(I)の有用性を示すために、化合物(I)のいくつかの代表的化合物の薬理試験 10 データを以下に示す。

試験

Acyl-CoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)阻害活性

【0077】方法

ACAT活性は、ジャーナル・オブ・リビッド・リサーチ(Journal of Lipid Research\*)

28

\* h) 24巻、1127頁(1983)に記載のHeiderらの方法で測定した。ACAT酵素は、2%濃度コレステロールを含む飼料を8週間にわたって給餌した雄性18週令の日本在来種白色ウサギの小腸粘膜ミクロソーム画分から調製した。各化合物の阻害活性は、<sup>[14]C</sup>オレオイル-CoAと内因性コレステロールから生成する標識コレステロールエステルの量を次の方法で測定し算出した。すなわち<sup>[14]C</sup>オレオイル-CoA、ミクロソームおよび試験化合物を37℃で5分間インキュベートした。ついでクロロホルム-メタノール(2:1, v/v)を加えて反応を停止させた。クロロホルム-メタノール抽出物中のコレステロールエステル画分を薄層クロマトグラフィーで分離し、その放射能を計数した。

【0078】結果

【表1】

試験化合物 実施例No.	I C <sub>50</sub> (M)
3-(9)	7. 3 × 10 <sup>-8</sup>
3-(10)	2. 4 × 10 <sup>-8</sup>
3-(35)	6. 6 × 10 <sup>-9</sup>
5-(7)	8. 8 × 10 <sup>-9</sup>
5-(15)	8. 9 × 10 <sup>-9</sup>
6-(2)	7. 4 × 10 <sup>-9</sup>
6-(6)	8. 4 × 10 <sup>-9</sup>
6-(7)	4. 4 × 10 <sup>-9</sup>

【0079】本発明化合物(I)を治療目的に使用するには、各化合物を有効成分とし、経口または非経口投与あるいは外用(局所投与)に適した有機または無機の固形ないしは液状の賦形剤など、医薬として許容される組合を配合して製剤化することができる。これらの製剤には、カプセル剤、錠剤、糖衣錠、顆粒剤、坐剤、液剤、ローション、懸濁液、乳剤、軟膏剤、ゲル剤その他が挙げられる。所望により、これらの製剤に助剤、安定化剤、温潤ないし乳化剤、緩衝剤、その他常用の添加剤を加えることができる。化合物(I)の投与量は患者の年齢および症状などによって異なるが、前記諸疾患に対する

40 る化合物(I)の有効投与量は、一回平均約0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mg、1,000mgなどである。一般に患者一人当たり日量0.1mgないし約1,000mgを用いることができる。

【0080】

【実施例】以下に製造例と実施例をあげて本発明を説明する。

【0081】製造例1

3-フェニル-2-ベンゾフランカルボン酸(1g)と50 塩化チオニル(2m1)の混合物を80℃で30分間攪

拌する。冷却後、過剰の塩化チオニルを減圧下除去し、次いで塩化チオニルをベンゼンとの共沸で留去し、塩化3-フェニル-2-ベンゾフランカルボニル(1.08g)を得る。1-ヘプチルアミン(0.5g)とトリエチルアミン(0.8m1)の塩化メチレン(2.5m1)溶液を攪拌し、これに塩化3-フェニル-2-ベンゾフランカルボニル(1.08g)の塩化メチレン(5m1)溶液を0℃で滴加し、混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物を1N塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水で洗浄後、乾燥する。溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製する。クロロホルムで溶出して、N-ヘプチル-3-フェニル-2-ベンゾフランカルボキサミド(1.58g)を得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.30(8H, m), 1.55(2H, m), 3.40(2H, q, J=7Hz), 6.53(1H, t, J=7Hz), 7.31-7.68(9H, m)

## 【0082】製造例2

製造例1と同様にして下記の化合物を得る。

(1) N-ヘプチル-3-フェニル-2-ベンゾ[b]チオフェンカルボキサミド  
NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.13-1.26(10H, m), 3.21(2H, q, J=7Hz), 5.56(1H, t, J=7Hz), 7.32-7.61(8H, m), 7.90(1H, dd, J=2, 8Hz)

【0083】(2) N-ヘプチル-5-フェニル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.32-1.40(8H, m), 1.67(2H, m), 3.51(2H, q, J=7Hz), 6.65(1H, t, J=7Hz), 7.32-7.68(8H, m), 7.86(1H, d, J=2Hz)

【0084】(3) N-ヘプチル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.30(8H, br s), 1.62-1.70(2H, m), 3.49(2H, q, J=7Hz), 6.64(1H, br s), 7.27-7.54(6H, m), 7.69(1H, d, J=8Hz)

【0085】(4) N-シクロヘプチル-3-フェニル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.55(10H, br s), 1.95-2.07(2H, m), 4.12(1H, br s), 6.48(1H, d, J=9Hz), 7.25-7.69(9H, m)

【0086】(5) 3-(4-クロロフェニル)-N-ヘプチル-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.30(8H, br s), 1.55-1.65(2H, m), 2.44(3H, s), 3.43(2H, q, J=7Hz), 6.62(1H, br t, J=7Hz), 7.28-7.63(7H, m)

【0087】(6) N-ヘプチル-5-イソプロピル-3-フェニル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.30(6H, d, J=7Hz), 1.32(8H, s), 1.53-1.60(2H, m), 3.00(1H, sep, J=7Hz), 3.40(2H, q, J=7Hz), 6.50(1H, br s), 7.30-7.69(8H, m)

【0088】(7) 3,5-ジフェニル-N-ヘプチル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.30(8H, br s), 1.50-1.62(2H, m), 3.42(2H, q, J=7Hz), 6.53(1H, br s), 7.33-7.75(13H, m)

【0089】(8) 3-(2-クロロフェニル)-N-ヘプチル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.30(8H, br s), 1.50-1.61(2H, m), 3.40(2H, q, J=7Hz), 6.51(1H, br t, J=7Hz), 7.23-7.58(8H, m)

【0090】(9) 3-(4-クロロフェニル)-N-ヘプチル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.91(3H, t, J=7Hz), 1.33(8H, br s), 1.55-1.65(2H, m), 3.43(2H, q, J=7Hz), 6.65(1H, br t, J=7Hz), 7.30-7.64(8H, m)

【0091】(10) N-ヘプチル-3-(2-メチルフェニル)-2-ベンゾフランカルボキサミド  
NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.23(8H, br s), 1.39-1.52(2H, m), 2.19(3H, s), 3.34(2H, q, J=7Hz), 6.20(1H, br t, J=7Hz), 7.21-7.63(8H, m)

【0092】(11) N-ヘプチル-3-(3-メチルフェニル)-2-ベンゾフランカルボキサミド  
NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.30(8H, br s), 1.50-1.60(2H, m), 2.45(3H, s), 3.40(2H, q, J=7Hz), 6.46(1H, br t, J=7Hz), 7.28-7.60(8H, m)

【0093】(12) N-ヘプチル-5-メチル-3-(4-メチルフェニル)-2-ベンゾフランカルボキサミド  
NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.29(8H, m), 1.54(2H, m), 2.41(3H, s), 2.42(3H, s), 3.38(2H, q, J=7Hz), 6.48(1H, br t, J=7Hz), 7.22-7.54(7H, m)

【0094】(13) N-ヘプチル-3-(4-メチルフェニル)-2-ベンゾフランカルボキサミド  
NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.30(8H, m), 1.55(2H, m), 2.42(3H, s), 3.40(2H, q, J=7Hz), 6.51(1H, br t, J=7Hz), 7.29-7.62(8H, m)

【0095】(14) N-ヘプチル-5-イソペンチル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.89(3H, t, J=7Hz), 0.94(6H, d, J=7Hz), 1.29-1.36(8H, m), 1.50-1.68(5H, m), 2.71(2H, t, J=7Hz), 3.47(2H, q, J=7Hz), 6.62(1H, br t, J=7Hz), 7.23(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.37-7.45(3H, m)

【0096】(15) N-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.42(3H, s), 4.61(2H, d, J=5.5Hz), 6.92(1H, br t, J=5.5Hz), 7.23-7.40(8H, m), 7.45(2H, d, J=8Hz), 7.61(2H, d, J=8Hz)

【0097】(16) 3-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘプチル-5-メチル-2-ベンゾフランカル

31

## ボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.62 (10H, br s), 1.97-2.08 (2H, m), 2.43 (3H, s), 4.05-4.18 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=8Hz), 7.23-7.61 (7H, m)

【0098】 (17) 3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-N-ベンズル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.90 (3H, t, J=7Hz), 1.35 (4H, br s), 1.54-1.68 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.42 (2H, q, J=7Hz), 6.63 (1H, br t, J=7Hz), 7.25-7.35 (2H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.61 (2H, dd, J=9, 2Hz)

【0099】 (18) 3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-N-ノニル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.89 (3H, t, J=7Hz), 1.29 (12H, br s), 1.55-1.65 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.40 (2H, q, J=7Hz), 6.62 (1H, br t, J=7Hz), 7.23-7.63 (7H, m)

【0100】 (19) 3-(4-クロロフェニル)-5, 7-ジメチル-N-ヘプチル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.86 (3H, t, J=7Hz), 1.32 (8H, br s), 1.58-1.67 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.43 (2H, q, J=7Hz), 6.63 (1H, br t, J=7Hz), 7.09 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=7Hz), 7.60 (2H, d, J=7Hz)

【0101】 (20) 5-クロロ-N-ヘプチル-3-フェニル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.87 (3H, t, J=7Hz), 1.28 (8H, br s), 1.55 (2H, m), 3.39 (2H, dt, J=5, 7Hz), 6.49 (1H, t, J=5Hz), 7.37-7.63 (8H, m)

【0102】 (21) N-ヘプチル-5-メチル-3-フェニル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.90 (3H, t, J=7Hz), 1.28 (8H, br s), 1.52-1.65 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.40 (2H, q, J=7Hz), 6.50 (1H, br s), 7.22-7.68 (8H, m)

## 【0103】 製造例3

水素化アルミニウムリチウム (0.32g) のテトラヒドロフラン (20m1) 中懸濁液に塩化アルミニウム (0.37g) を少量づつ0℃で攪拌下加え、混合物を0℃で15分間攪拌する。この混合物にN-ヘプチル-3-フェニル-2-ベンゾ [b] チオフェンカルボキサミド (2.9g) のテトラヒドロフラン (10m1) 溶液を0℃で滴下し、混合物を還流下3時間攪拌する。冷却後、過剰の水素化アルミニウムを水飽和ジエチルエーテルで分解する。無機物を濾去する。溶媒を留去し、得られた残留物をジエチルエーテル中にとる。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、蒸発操作に付し、得られた残留物をメタノール (5m1) に溶解する。この溶液に10%塩酸-メタノール溶液 (5m1) を加える。メタノールを留去して残留物を得る。ジエチルエーテルから再結晶して、N-ヘプチル-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン塩酸塩 (3.19g)を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.87 (3H, t, J=7Hz), 1.24 (8H, s),

10

32

1.44 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=7Hz), 4.02 (2H, s), 7.28-7.86 (9H, m)

## 【0104】 製造例4

4'-クロロ-2-ヒドロキシ-5-メチルベンゾフェノン (2.8g)、プロモ酢酸エチル (2.1g) および炭酸カリウム (3.5g) のアセトン (30m1) 中混合物を還流下4時間攪拌する。冷却後、炭酸カリウムを濾去する。溶媒を留去し、残留物をクロロホルムに溶解する。クロロホルム溶液を水洗後、乾燥する。溶媒を留去し、残留物をエタノールから再結晶して、[2-(4-クロロベンゾイル)-4-メチルフェノキシ]酢酸エチル (3.5g)を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.22 (3H, t, J=7Hz), 2.32 (3H, s), 4.16 (2H, q, J=7Hz), 4.49 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=8Hz), 7.25 (2H, d, J=8Hz), 7.40 (2H, d, J=8Hz), 7.81 (2H, d, J=8Hz)

20

## 【0105】 製造例5

[2-(4-クロロベンゾイル)-4-メチルフェノキシ]酢酸エチル (3.0g) とナトリウムエトキシド (0.64g) のエタノール (30m1) 中混合物を1時間還流する。この混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液 (12m1) を室温で加え、混合物を30分間還流する。冷却後、エタノールを留去し、得られた残留物を濃塩酸 (6m1) で酸性とする。得られた結晶を濾取し、水洗する。エタノールから再結晶して、3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸 (1.27g)を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 7.58-7.30 (7H, m), 2.45 (3H, s)

30

## 【0106】 製造例6

水素化アルミニウムリチウム (0.57g) のテトラヒドロフラン (30m1) 中懸濁液に塩化アルミニウム (0.67g) を少量づつ攪拌下0℃で加え、混合物を0℃で15分間攪拌する。この混合物に3-(4-クロロフェニル)-N-ヘプチル-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド (4.11g) のテトラヒドロフラン (10m1) 溶液を0℃で滴下し、混合物を還流下3時間攪拌する。冷却後、過剰の水素化アルミニウムを水飽和ジエチルエーテルで分解する。無機物を濾去する。溶媒を留去し、得られた残留物をジエチルエーテル中にとる。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、蒸発操作に付し、得られた残留物をメタノール (5m1) に溶解する。この溶液に10%塩酸-メタノール溶液 (5m1) を加える。メタノールを留去して残留物を得る。ジエチルエーテルから再結晶して、N-ヘプチル-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン塩酸塩 (3.19g)を得る。

40

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.91 (3H, t, J=7Hz), 1.30 (8H, br s), 1.62 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=7Hz), 4.50 (2H, s), 7.25-7.62 (7H, m)

## 【0107】製造例7

製造例3と同様にして下記の化合物を得る。

(1) N-ベンジル-[5-クロロ-3-(4-クロロフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]アミン  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.79 (2H, s), 3.95 (2H, s), 7.28-7.51 (12H, m)

【0108】(2) N-ベンジル-(3-フェニルインドール-2-イルメチル)アミン  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.78 (2H, s), 4.11 (2H, s), 7.08-7.45 (13H, m), 7.69 (1H, d, J=8Hz)

【0109】(3) N-ベンジル-[3-(4-クロロフェニル)-6-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.50 (3H, s), 3.79 (2H, s), 3.98 (2H, s), 7.07-7.48 (12H, m)

【0110】(4) N-(2-フルオロベンジル)-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (3H, s), 3.85 (2H, s), 3.96 (2H, s), 6.95-7.36 (7H, m), 7.42 (4H, s)

【0111】(5) N-(3-フルオロベンジル)-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチルアミン  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (3H, s), 3.76 (2H, s), 3.95 (2H, s), 6.88-7.37 (7H, m), 7.42 (4H, s)

【0112】(6) N-(4-フルオロベンジル)-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.38 (3H, s), 4.02-4.11 (4H, m), 6.92 (2H, t, J=8Hz), 7.12 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.34-7.43 (8H, m)

【0113】(7) N-シクロプロピル-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.37-0.42 (4H, m), 2.15 (1H, m), 2.43 (3H, s), 4.00 (2H, s), 7.12 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.32 (1H, d, J=2Hz), 7.37 (1H, d, J=8Hz), 7.46 (4H, s)

【0114】(8) N-フルシリル-[3-(4-プロモフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.95 (2H, s), 6.04 (1H, d, J=3Hz), 6.27 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.33-7.42 (3H, m), 7.35 (2H, d, J=8Hz), 7.60 (2H, d, J=8Hz)

【0115】(9) N-フルシリル-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.95 (2H, s), 6.03 (1H, d, J=3Hz), 6.26 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.32-7.47 (7H, m)

【0116】(10) N-フルシリル-[5-メチル-3-(4-メチルフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]アミン  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (6H, s), 3.77 (2H, s), 3.98 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=3Hz), 6.25 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.29-7.40 (7H, m)

【0117】(11) N-ヘプチル-[5-メチル-3-(4-プロピルフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]アミン  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.87 (3H, t, J=7Hz), 1.00 (3H, t, J=7Hz), 1.25 (8H, br s), 1.43 (2H, m), 1.72 (2H, tq, J=7, 7Hz), 2.42 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=7Hz), 2.65 (2H, t, J=7Hz), 3.98 (2H, s), 7.09 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.30 (2H, d, J=8Hz), 7.38 (1H, d, J=2Hz), 7.38 (1H, d, J=8Hz), 7.41 (2H, d, J=8Hz)

【0118】(12) N-ヘプチル-(6-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル)アミン  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.90 (3H, t, J=7Hz), 1.30 (8H, br s), 1.48-1.60 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=7Hz), 3.96 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.3-7.68 (8H, m)

【0119】(13) N-ヘプチル-(7-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル)アミン  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.89 (3H, t, J=7Hz), 1.29 (8H, br s), 1.49-1.60 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=7Hz), 3.96 (2H, s), 6.63 (1H, s), 7.24-7.54 (6H, m), 7.84 (2H, dd, J=2, 8Hz)

【0120】(14) N-ヘプチル-(3-フェニルインドール-2-イルメチル)アミン  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.27 (8H, br s), 1.48 (2H, br t, J=7Hz), 2.62 (2H, t, J=7Hz), 4.06 (2H, s), 7.06-7.48 (8H, m), 7.69 (1H, d, J=8Hz), 8.93 (1H, br s)

【0121】(15) N-フェニル-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.42 (3H, s), 4.45 (2H, s), 6.60 (2H, d, J=8Hz), 6.73 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7.12-7.18 (3H, m), 7.32 (1H, d, J=2Hz), 7.37 (1H, d, J=8Hz), 7.43 (2H, d, J=8Hz), 7.47 (2H, d, J=8Hz)

## 【0122】製造例8

製造例4と同様にして下記の化合物を得る。

(1) [2-(4-プロモベンゾイル)-4-メチルフェノキシ]酢酸エチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.23 (3H, t, J=7Hz), 2.33 (3H, s), 4.17 (2H, q, J=7Hz), 4.49 (2H, s), 6.74 (1H, d, J=8Hz), 7.24 (2H, d, J=8Hz), 7.56 (2H, d, J=8Hz), 7.74 (2H, d, J=8Hz)

【0123】(2) [2-(4-クロロベンゾイル)-4-クロロフェノキシ]酢酸エチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.23 (3H, t, J=7Hz), 4.19 (2H, q, J=7

35

Hz), 4.52 (2H, s), 6.78 (1H, d, J=8Hz), 7.40-7.45 (4H, m), 7.81 (2H, d, J=8Hz)

【0124】(3) [4-クロロ-2-(4-メチルベンゾイル)フェノキシ]酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.24 (3H, t, J=7Hz), 2.43 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7Hz), 4.55 (2H, s), 6.79 (1H, d, J=7Hz), 7.30-7.39 (4H, m), 7.78 (2H, d, J=7Hz)

【0125】(4) [2-(4-クロロベンゾイル)-4,6ジメチルフェノキシ]酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.23 (3H, t, J=7Hz), 2.30 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.16 (2H, q, J=7Hz), 4.38 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=7Hz), 7.78 (2H, d, J=7Hz)

【0126】(5) [2-(4-クロロベンゾイル)-4-エチルフェノキシ]酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.25 (6H, t, J=7Hz), 2.65 (2H, q, J=7Hz), 4.18 (2H, q, J=7Hz), 4.52 (2H, s), 6.78 (1H, d, J=7Hz), 7.25-7.30 (2H, m), 7.40 (2H, d, J=7Hz), 7.83 (2H, d, J=7Hz)

【0127】(6) [2-(4-クロロベンゾイル)-5-メチルフェノキシ]酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.25 (3H, t, J=7Hz), 2.42 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7Hz), 4.52 (2H, s), 6.67 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8Hz), 7.35 (1H, d, J=8Hz), 7.40 (2H, d, J=7Hz), 7.82 (2H, d, J=7Hz)

【0128】(7) [2-(4-クロロベンゾイル)-6-メチルフェノキシ]酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.22 (3H, t, J=7Hz), 2.40 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=7Hz), 4.40 (2H, s), 6.99-7.23 (2H, m), 7.34-7.43 (3H, m), 7.78 (2H, d, J=7Hz)

【0129】(8) [2-(4-フルオロベンゾイル)-4-メチルフェノキシ]酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.23 (3H, t, J=7Hz), 2.33 (3H, s), 4.16 (2H, q, J=7Hz), 4.51 (2H, s), 6.74 (1H, d, J=8Hz), 7.10 (2H, t, J=8Hz), 7.22 (1H, s), 7.23 (1H, d, J=8Hz), 7.90 (2H, dd, J=5, 8Hz)

【0130】(9) (2-ホルミル-5-フェニルフェノキシ)酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.32 (3H, t, J=7Hz), 4.30 (2H, q, J=7Hz), 4.83 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=2Hz), 7.39-7.60 (6H, m), 7.95 (1H, d, J=8Hz), 10.59 (1H, s)

【0131】(10) (2-ホルミル-6-フェニルフェノキシ)酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.20 (3H, t, J=7Hz), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 4.15 (2H, s), 7.31-7.60 (7H, m), 7.89 (1H, dd, J=2, 8Hz), 10.72 (1H, d, J=2Hz)

【0132】製造例9

製造例5と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 3-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸

36

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.39 (3H, s), 7.25 (1H, d, J=8Hz), 7.31 (1H, s), 7.55 (3H, t, J=8Hz), 7.64 (2H, d, J=8Hz)

【0133】(2) 3-(4-クロロフェニル)-6-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 2.50 (3H, s), 7.10-7.17 (1H, m), 7.49-7.60 (6H, m)

【0134】(3) 5-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 7.40-7.57 (7H, m)

【0135】(4) 5-クロロ-3-(4-メチルフェニル)-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 2.20 (3H, s), 7.00-7.38 (7H, m)

【0136】(5) 5-クロロ-3-フェニル-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 7.35-7.53 (8H, m)

【0137】(6) 3-(4-クロロフェニル)-5,7ジメチル-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 2.38 (3H, s), 2.53 (3H, s), 7.14 (2H, d, J=7Hz), 7.45-7.57 (4H, m)

【0138】(7) 3-(4-クロロフェニル)-5-エチル-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 1.25 (3H, t, J=7Hz), 2.74 (2H, q, J=7Hz), 7.33-7.59 (7H, m)

【0139】(8) 3-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 2.60 (3H, s), 7.20-7.58 (7H, m)

【0140】(9) 3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 2.10 (3H, s), 6.85-7.37 (7H, s)

【0141】(10) 6-フェニル-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 7.31-7.83 (9H, m)

【0142】(11) 7-フェニル-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, δ) : 7.38-7.70 (7H, m), 7.89-7.93 (2H, m)

【0143】製造例10

製造例1、4および5と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-ヘプチル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.89 (3H, t, J=7Hz), 1.28 (8H, br s), 1.58-1.70 (2H, m), 3.43 (2H, q, J=7Hz), 6.69 (1H, br t, J=7Hz), 7.30-7.38 (1H, m), 7.44-7.60 (5H, m), 7.75 (1H, s)

【0144】(2) 3-(3-クロロフェニル)-N-ヘプチル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.89 (3H, t, J=7Hz), 1.30 (8H, br s), 1.57-1.65 (2H, m), 3.43 (2H, q, J=7Hz), 6.63 (1H, br t, J=7Hz), 7.28-7.66 (8H, m)

37

【0145】(3) 3-(2-クロロフェニル)-N-ヘプチル-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.30 (8H, br s), 1.50-1.60 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.49 (2H, q, J=7Hz), 6.49 (1H, br s), 7.13-7.58 (7H, m)

【0146】(4) N-ヘプチル-3-イソベンチル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.90 (3H, t, J=7Hz), 0.99 (6H, d, J=7Hz), 1.27-1.42 (8H, m), 1.53-1.72 (5H, m), 3.15 (2H, t, J=7Hz), 3.46 (2H, q, J=7Hz), 6.65 (1H, br t, J=7Hz), 7.23-7.47 (3H, m), 7.63 (1H, d, J=8Hz)

【0147】製造例11

製造例4および5と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 5-イソプロピル-3-フェニル-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.28 (6H, d, J=7Hz), 3.00 (1H, sep, J=7Hz), 7.38-7.62 (8H, m)

【0148】(2) 3, 5-ジフェニル-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 7.30-7.79 (13H, m)

【0149】(3) 3-(2-クロロフェニル)-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 7.30-7.70 (8H, m)

【0150】(4) 3-(4-クロロフェニル)-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 7.25-7.70 (8H, m)

【0151】(5) 3-(2-メチルフェニル)-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.20 (3H, s), 7.27-7.68 (8H, m)

【0152】(6) 3-(3-メチルフェニル)-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.47 (3H, s), 7.28-7.67 (8H, m)

【0153】(7) 5-メチル-3-(4-メチルフェニル)-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (3H, s), 2.47 (3H, s), 7.28-7.37 (4H, m), 7.45-7.52 (3H, m)

【0154】(8) 3-(4-メチルフェニル)-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 2.32 (3H, s), 7.17-7.52 (8H, m)

【0155】(9) 5-メチル-3-フェニル-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.45 (3H, s), 7.40-7.62 (8H, m)

【0156】(10) 5-メチル-3-(4-プロピルフェニル)-2-ベンゾフランカルボン酸

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.02 (3H, t, J=7Hz), 1.73 (2H, tq, J=7, 7Hz), 2.43 (3H, s), 2.68 (2H, t, J=7Hz), 7.30 (2H, d, J=8Hz), 7.32 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.40 (1H, d, J=2Hz), 7.51 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (2H, d, J=8Hz)

【0157】製造例12

50 塩酸塩

製造例6と同様にして下記の化合物を得る。

(1) N-ベンジル-[3-(4-プロモフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン塩酸塩

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.95 (2H, s), 7.13 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.22-7.41 (9H, m), 7.56 (2H, d, J=8Hz)

【0158】(2) N-ベンジル-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン塩酸塩

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 2.43 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.45 (2H, s), 7.26-7.55 (12H, m)

【0159】(3) N-ベンジル-[3-(4-フルオロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン塩酸塩

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, δ) : 2.46 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.32 (2H, s), 7.17-7.48 (12H, m)

【0160】(4) N-ベンジル-[5-メチル-3-(4-メチルフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]アミン塩酸塩

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 2.42 (6H, s), 4.22 (2H, s), 4.45 (2H, s), 7.23-7.51 (12H, m)

【0161】(5) N-ベンジル-[5-クロロ-3-(4-メチルフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]アミン塩酸塩

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 2.44 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.50 (2H, s), 7.35-7.65 (12H, m)

【0162】(6) N-(4-メチルベンジル)-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン塩酸塩

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 2.37 (3H, s), 2.45 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.43 (2H, s), 7.19-7.30 (5H, m), 7.40-7.55 (6H, m)

【0163】(7) N-(2-フェニルエチル)-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン塩酸塩

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 2.43 (3H, s), 3.02 (2H, t, J=7Hz), 3.20 (2H, t, J=7Hz), 4.41 (2H, s), 7.16-7.56 (12H, m)

【0164】(8) N-(3, 4-ジクロロベンジル)-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン塩酸塩

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 2.45 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.42 (2H, s), 7.24-7.60 (10H, m)

【0165】(9) N-ベンジル-(5-クロロ-3-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル)アミン塩酸塩

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 4.28 (2H, s), 4.50 (2H, s), 7.40-7.67 (13H, m)

【0166】(10) N-シクロプロチル-(5-クロロ-3-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル)アミン塩酸塩

39

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ) : 1.80-1.93 (2H, m), 2.06-2.21 (4H, m), 3.76 (1H, m), 4.38 (2H, s), 7.42-7.65 (8H, m)

【0167】(11) N-シクロプロチル-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン塩酸塩

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ) : 1.77-1.94 (2H, m), 2.08-2.22 (4H, m), 2.43 (3H, s), 3.75 (1H, m), 4.34 (2H, s), 7.27 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.53-7.62 (4H, m)

【0168】(12) N-シクロヘキシル-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン塩酸塩

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ) : 1.22-1.37 (6H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 2.00-2.05 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.04 (1H, m), 4.47 (2H, s), 7.28 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

【0169】(13) N-シクロペンチル-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン塩酸塩

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.43 (2H, m), 1.67-1.90 (6H, m), 2.39 (3H, s), 3.35 (1H, m), 4.23 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.42-7.57 (5H, m)

【0170】(14) N-ヘプチル-(5-クロロ-3-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル)アミン

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ) : 0.90 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.30 (8H, br s), 1.62 (2H, m), 3.02 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.51 (2H, s), 7.42-7.66 (8H, m)

【0171】製造例13

4-イソペンチルアニソール (1.0 g) と塩化錫 (I V) (1.3 m l) の塩化メチレン (1.5 m l) 中混合物に 1, 1-ジクロロメチルエーテル (0.97 g) を 0°C で滴下し、混合物を還流下 2 時間攪拌する。冷却後、反応混合物を氷冷水に注ぐ。有機層を水洗後、乾燥する。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。クロロホルムで溶出して、5-イソペンチル-2-メトキシベンズアルデヒド (0.96 g)を得る。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.92 (6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.42-1.61 (3H, m), 2.58 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.91 (3H, s), 6.90 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 10.45 (1H, s)

【0172】製造例14

5-イソペンチル-2-メトキシベンズアルデヒド (0.96 g) の塩化メチレン (1.5 m l) 溶液に三臭化硼素 (0.9 m l) を 0°C で滴下し、混合物を室温で 2 時間攪拌する。反応混合物を水に注ぐ。有機層を水洗後、乾燥する。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。クロロホルムで溶出して、2-ヒドロキシ-5-イソペンチルベン

50

ズアルデヒド (0.72 g)を得る。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.94 (6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.43-1.67 (3H, m), 2.60 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.34-7.38 (2H, m), 9.88 (1H, s), 10.85 (1H, s)

【0173】製造例15

2-ヒドロキシ-5-イソペンチルベンズアルデヒド (0.72 g)、プロモマロン酸ジエチル (0.95 g) および炭酸カリウム (1.1 g) の 2-ブタノン (1.0 m l) 中混合物を還流下 1.0 時間攪拌する。冷却後、炭酸カリウムを濾去し、溶媒を留去し、得られた残留物をジエチルエーテル-水混合物中にとる。有機層を水洗後、乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付す。クロロホルムで溶出して、5-イソペンチル-2-ベンゾフランカルボン酸エチル (0.46 g)を得る。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.94 (6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.42 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.51-1.64 (3H, m), 2.71 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.44 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.46-7.51 (3H, m)

【0174】製造例16

5-イソペンチル-2-ベンゾフランカルボン酸エチル (0.46 g) と 1N 水酸化ナトリウム水溶液のメタノール (5 m l) 中混合物を 60°C で 1 時間攪拌する。冷却後、メタノールを留去し、得られた残留物を 1N 塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出し、抽出物を水洗後、乾燥する。溶媒を留去して、5-イソペンチル-2-ベンゾフランカルボン酸 (0.36 g)を得る。

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ) : 0.95 (6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.49-1.65 (3H, m), 2.70 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, s), 7.39-7.42 (2H, m), 7.54 (1H, s)

【0175】製造例17

5-メチル-3-(4-メチルフェニル)-2-ベンゾフランカルボン酸 (4.56 mg) と N, N-ジメチルホルムアミド (1 滴) の塩化メチレン (1.0 m l) 中混合物に攪拌下塩化オギザリル (0.3 m l) を室温で加え、混合物を同温で 2 時間攪拌する。塩化オギザリルを減圧下に除去して、塩化 5-メチル-3-(4-メチルフェニル)-2-ベンゾフランカルボニルを得る。これを塩化メチレン (1.0 m l) に溶解し、この溶液に攪拌下トリエチルアミン (0.5 m l)、次いでベンジルアミン (2.0 mg) を 0°C で滴下後、混合物を同温で 1.5 分間攪拌する。反応混合物を希塩酸および希重碳酸ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥する。溶媒を留去し、次いで n-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、N-ベンジル-5-メチル-3-(4-メチルフェニル)-2-ベンゾフランカルボキサミド (0.55 g)を得る。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.42 (6H, s), 4.60 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, br t,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.34-7.55 (12H, m)

【0176】製造例18

製造例17 と同様にして下記の化合物を得る。

(1) N-ベンジル-3-(4-プロモフェニル)-5-

41

-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (3H, s), 4.62 (2H, d, J=5Hz), 6.93 (1H, t, J=5Hz), 7.24-7.40 (8H, m), 7.54 (2H, d, J=8Hz), 7.62 (2H, d, J=8Hz)

【0177】 (2) N-ベンジル-5-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 4.61 (2H, d, J=5Hz), 6.90 (1H, br t, J=5Hz), 7.45-7.61 (12H, m)

【0178】 (3) N-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)-6-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.50 (3H, s), 4.63 (2H, d, J=7Hz), 6.93 (1H, br t, J=7Hz), 7.12-7.50 (10H, m), 7.64 (2H, d, J=8Hz),

【0179】 (4) N-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.47 (3H, s), 4.66 (2H, d, J=7Hz), 6.95 (1H, br t, J=7Hz), 7.21-7.39 (8H, m), 7.45 (2H, d, J=8Hz), 7.64 (2H, d, J=8Hz)

【0180】 (5) N-ベンジル-5-クロロ-3-(4-メチルフェニル)-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (3H, s), 4.60 (2H, d, J=7Hz), 6.79 (1H, br t, J=7Hz), 7.28-7.58 (12H, m)

【0181】 (6) N-ベンジル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (3H, s), 4.61 (2H, d, J=5Hz), 6.90 (1H, br t, J=5Hz), 7.13-7.41 (10H, m), 7.65 (2H, d, J=5, 8Hz)

【0182】 (7) 5-クロロ-N-フルフリル-3-(4-メチルフェニル)-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.45 (3H, s), 4.61 (2H, d, J=7Hz), 6.26-6.29 (1H, m), 6.32-6.35 (1H, m), 6.82 (1H, br t, J=7Hz), 7.28-7.59 (8H, m)

【0183】 (8) 3-(4-クロロフェニル)-N-(3-フルオロベンジル)-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.44 (3H, s), 4.62 (2H, d, J=5Hz), 6.95-7.42 (8H, m), 7.45 (2H, d, J=8Hz), 7.62 (2H, d, J=8Hz)

【0184】 (9) 3-(4-クロロフェニル)-N-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.45 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.55 (2H, d, J=7Hz), 6.83-6.90 (3H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.45 (2H, d, J=7Hz), 7.61 (2H, d, J=7Hz)

10

20

30

40

50

42

【0185】 (10) 3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-N-(4-メチルベンジル)-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.38 (3H, s), 2.44 (3H, s), 4.58 (2H, d, J=5Hz), 6.88 (1H, br t, J=7Hz), 7.15-7.63 (11H, m)

【0186】 (11) N-(4-クロロベンジル)-3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.47 (3H, s), 4.60 (2H, d, J=7Hz), 6.95 (1H, br t, J=7Hz), 7.30-7.65 (11H, m)

【0187】 (12) 3-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-シクロヘキセニル)エチル]-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.59 (6H, s), 1.95 (2H, br s), 2.22 (2H, t, J=7Hz), 2.45 (3H, s), 3.49 (2H, q, J=7Hz), 5.50 (1H, s), 6.59 (1H, t, J=7Hz), 7.28-7.60 (7H, m)

【0188】 (13) 3-(4-クロロフェニル)-N-(4-フルオロベンジル)-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (3H, s), 4.58 (2H, d, J=5Hz), 6.93 (1H, t, J=5Hz), 7.03 (2H, t, J=8Hz), 7.29-7.42 (5H, m), 7.45 (2H, d, J=8Hz), 7.62 (2H, d, J=8Hz)

【0189】 (14) 3-(4-クロロフェニル)-N-(3-フリルメチル)-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.45 (3H, s), 4.47 (2H, d, J=5Hz), 6.43 (1H, s), 6.79 (1H, br t, J=5Hz), 7.28-7.48 (7H, m), 7.61 (2H, d, J=8Hz)

【0190】 (15) 3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-N-(フェニル)-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.45 (3H, s), 7.14 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7.32-7.66 (11H, m), 8.37 (1H, s)

【0191】 (16) 3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-N-(2-フェニルエチル)-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.42 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=7Hz), 3.68 (2H, dt, J=7, 5Hz), 6.67 (1H, t, J=5Hz), 7.20-7.41 (8H, m), 7.43 (2H, d, J=8Hz), 7.57 (2H, d, J=8Hz)

【0192】 (17) 3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.95 (2H, q, J=7Hz), 2.43 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=7Hz), 3.48 (2H, q, J=7Hz), 6.63 (1H, br t, J=7Hz), 7.21-7.62 (12H, m)

【0193】 (18) 3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-N-(4-ビリジルメチル)-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.48 (3H, s), 4.66 (2H, d, J=7Hz), 7.10 (1H, t, J=7Hz), 7.28-7.63 (9H, m), 8.58 (2H, d, J=7

Hz)

【0194】 (19) 3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-N-(2-チエニルメチル)-2-ベンゾフランカルボキサミド  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.44 (3H, s), 4.80 (2H, d, J=7Hz), 6.88-7.05 (3H, m), 7.24-7.42 (3H, m), 7.47 (2H, d, J=7Hz), 7.60 (2H, d, J=7Hz)

【0195】 (20) 3-(4-クロロフェニル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (3H, s), 4.55 (2H, d, J=5Hz), 7.00 (1H, t, J=5Hz), 7.19 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.31 (1H, d, J=2Hz), 7.35-7.44 (4H, m), 7.47 (2H, d, J=8Hz), 7.61 (2H, d, J=8Hz)

【0196】 (21) 3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-N-(2-ピリジルメチル)-2-ベンゾフランカルボキサミド  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 4.73 (2H, d, J=5Hz), 7.20-7.72 (10H, m), 7.80 (1H, t, J=5Hz), 8.56 (1H, d, J=5Hz)

【0197】 (22) 3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-N-(3-ピリジルメチル)-2-ベンゾフランカルボキサミド  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.48 (3H, s), 4.65 (2H, d, J=7Hz), 7.02 (1H, br t, J=7Hz), 7.28-7.75 (9H, m), 8.52-8.65 (2H, m)

【0198】 (23) N-ベンジル-5-クロロ-3-フェニル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 4.62 (2H, d, J=7Hz), 6.82 (1H, br t, J=7Hz), 7.33-7.65 (13H, m)

【0199】 (24) 5-クロロ-N-シクロプロチル-3-フェニル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.68-2.04 (4H, m), 2.32-2.46 (2H, m), 4.55 (1H, m), 7.37-7.62 (8H, m)

【0200】 (25) 3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 5.72 (1H, br s), 6.45 (1H, br s), 7.27-7.47 (3H, m), 7.48 (2H, d, J=8Hz), 7.60 (2H, d, J=8Hz)

【0201】 (26) 3-(4-クロロフェニル)-N-シクロプロチル-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.67-1.84 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.33-2.48 (2H, m), 2.42 (3H, s), 4.53 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=8Hz), 7.30-7.45 (3H, m), 7.44 (2H, d, J=9Hz), 7.59 (2H, d, J=9Hz)

【0202】 (27) 3-(4-クロロフェニル)-N-シクロプロビル-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.60-0.68 (2H, m), 0.82-0.92 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.86 (1H, m), 6.73 (1H, d, J=3Hz), 7.

28-7.42 (3H, m), 7.46 (2H, d, J=8Hz), 7.62 (2H, d, J=8Hz)

【0203】 (28) 3-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシリ-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.16-1.50 (6H, m), 1.62-1.80 (2H, m), 1.97-2.03 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.93 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=8Hz), 7.24-7.41 (3H, m), 7.44 (2H, d, J=8Hz), 7.60 (2H, d, J=8Hz)

【0204】 (29) 3-(4-クロロフェニル)-N-シクロペンチル-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.46-1.77 (6H, m), 1.98-2.14 (2H, m), 2.43 (3H, s), 4.35 (1H, m), 6.54 (1H, d, J=7Hz), 7.27 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.33 (1H, d, J=2Hz), 7.42 (1H, d, J=8Hz), 7.45 (2H, d, J=8Hz), 7.61 (2H, d, J=8Hz)

【0205】 (30) 3-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシリメチル-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.85-1.05 (2H, m), 1.10-1.28 (3H, m), 1.65-1.80 (6H, m), 2.48 (3H, s), 3.28 (2H, t, J=7Hz), 6.69 (1H, br t, J=7Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.60 (2H, d, J=7Hz)

【0206】 (31) 5-クロロ-N-シクロペンチル-3-フェニル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.38-1.52 (2H, m), 1.58-1.70 (4H, m), 1.94-2.09 (2H, m), 4.37 (1H, sext, J=7Hz), 6.49 (1H, br d, J=7Hz), 7.38-7.62 (8H, m)

【0207】 (32) 3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-N-プロビル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.85-1.05 (2H, m), 1.10-1.28 (3H, m), 1.65-1.80 (6H, m), 2.48 (3H, s), 3.28 (2H, t, J=7Hz), 6.69 (1H, br t, J=7Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.60 (2H, d, J=7Hz)

【0208】 (33) 3-(4-クロロフェニル)-5-エチル-N-ヘプチル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.89 (3H, t, J=7Hz), 1.30 (11H, br s), 1.55-1.65 (2H, m), 2.74 (2H, q, J=7Hz), 3.42 (2H, q, J=7Hz), 6.62 (1H, br t, J=7Hz), 7.28-7.63 (7H, m)

【0209】 (34) N-(2-フルオロベンジル)-3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (3H, s), 4.67 (2H, d, J=5Hz), 6.93 (1H, t, J=5Hz), 7.12 (2H, t, J=8Hz), 7.24-7.40 (5H, m), 7.46 (2H, d, J=8Hz), 7.60 (2H, d, J=8Hz)

【0210】 (35) N-フルフリル-3-(4-プロモフェニル)-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.89 (3H, t, J=7Hz), 1.30 (11H, br s), 1.55-1.65 (2H, m), 2.74 (2H, q, J=7Hz), 3.42 (2H, q, J=7Hz), 6.62 (1H, br t, J=7Hz), 7.28-7.63 (7H, m)

45

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.43 (3H, s), 4.61 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 6.28-6.35 (2H, m), 6.92 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.29-7.43 (4H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

【0211】 (36) 3-(4-フルオロフェニル)-N-フルフリル-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.42 (3H, s), 4.60 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.28-6.36 (2H, m), 6.91 (1H, br t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.12-7.42 (6H, m), 7.58-7.69 (2H, m)

【0212】 (37) N-フルフリル-3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.43 (3H, s), 4.62 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.32 (2H, m), 6.92 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.28-7.43 (4H, m), 7.45 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

【0213】 (38) N-フルフリル-5-メチル-3-(4-メチルフェニル)-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.42 (6H, s), 4.59 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 6.27 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 6.33 (1H, m), 6.83 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.23-7.43 (6H, m), 7.52 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

【0214】 (39) N-ヘプチル-6-フェニルベンゾフラン-2-カルボキサミド

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.90 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.30 (8H, br s), 1.60-1.75 (2H, m), 3.50 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.65 (1H, br t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.33-7.77 (9H, m)

【0215】 (40) N-ヘプチル-7-フェニル-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.90 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.28-1.42 (8H, m), 1.55-1.67 (2H, m), 3.47 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.55 (1H, br t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.35-7.83 (9H, m)

【0216】 (41) N-ヘプチル-3-フェニルインドール-2-カルボキサミド

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.88 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.06-1.37 (10H, m), 3.29 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.94 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.43-7.55 (7H, m), 9.45 (1H, s)

【0217】 (42) 5-メチル-N-ヘプチル-3-(4-プロピルフェニル)-2-ベンゾフランカルボキサミド

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.89 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.00 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.29 (8H, br s), 1.54 (2H, m), 1.72 (2H, tq,  $J=7, 7\text{Hz}$ ), 2.42 (3H, s), 2.64 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.38 (2H, dt,  $J=7, 5\text{Hz}$ ), 6.46 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.31 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

【0218】 製造例19

3-フェニルインドール-2-カルボン酸 (0.5 g) とベンジルアミン (0.23 g) の塩化メチレン (10 m l) 溶液に攪拌下N-エチル-N'-(3-ジメチル

50

46

アミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.45 g) を0°Cで数回に分けて加える。混合物を室温で2時間攪拌後、3%塩酸水溶液 (10 m l) および3%重炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 m l) で洗浄して、乾燥する。溶媒を留去した後、残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルで再結晶して、N-ベンジル-3-フェニルインドール-2-カルボキサミド (0.52 g)を得る。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 4.51 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.30 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.10-7.48 (14H, m)

【0219】 実施例1

N-ヘプチル-(3-フェニル-2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル)アミン (2.60 g) のクロロホルム (30 m l) 溶液に攪拌下イソシアヌ酸2,4-ジフルオロフェニル (1.25 g) を0°Cで滴下し、混合物を室温で1時間攪拌する。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付す。クロロホルムで溶出して、N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-ヘプチル-N'-(3-フェニルベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル)尿素 (4.10 g)を油状物として得る。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.85 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.22 (8H, m), 1.48 (2H, m), 3.20 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.79 (2H, s), 6.40 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 6.74-6.88 (2H, m), 7.31-7.53 (8H, m), 7.83 (1H, m), 8.05 (1H, m)

【0220】 実施例2

水素化アルミニウムリチウム (0.27 g) と塩化アルミニウム (0.32 g) のテトラヒドロフラン (20 m l) 中懸濁液に攪拌下N-ヘプチル-3-フェニル-2-ベンゾフランカルボキサミド (1.98 g) のテトラヒドロフラン (10 m l) 溶液を0°Cで滴下し、混合物を3時間還流する。冷却後、過剰の水素化アルミニウムを水飽和ジエチルエーテルで分解し、濾去する。有機層を濃縮し、得られた残留物をジエチルエーテル-1N水酸化ナトリウム水溶液中にとる。有機層を乾燥し、蒸発操作に付して、N-ヘプチル-(3-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル)アミン (1.89 g)を得る。

N-ヘプチル-(3-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル)アミン (1.89 g) のクロロホルム (30 m l) 溶液にイソシアヌ酸2,4-ジフルオロフェニル (0.92 g) を0°Cで滴下し、混合物を室温で1時間攪拌する。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付す。クロロホルムで溶出して、N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-ヘプチル-N'-(3-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル)尿素 (2.4 g)を得る。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.84 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.15 (8H, m), 1.43 (2H, m), 3.22 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.77 (2H, s), 6.80-6.89 (2H, m), 6.98 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.23-7.60 (9H, m), 7.99 (1H, m)

【0221】 実施例3

実施例2と同様にして下記の化合物を得る。

(1) N-ベンジル-N-[3-(4-クロロフェニル)-7-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

$\text{mp}$  : 164-165.5°C

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.58 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.48 (1H, br s), 6.75 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.99-7.04 (2H, m), 7.19-7.27 (6H, m), 7.37 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.48 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

【0222】(2) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-(3-フルメチル)-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

$\text{mp}$  : 173-175°C

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.46 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.25 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.74 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, s), 7.18-7.52 (8H, m)

【0223】(3) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-(4-ピリジルメチル)-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.43 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.78 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, br s), 7.20-7.35 (6H, m), 7.49 (3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.40-8.60 (2H, m)

【0224】(4) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-[2-(1-シクロヘキセニル)エチル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

$\text{mp}$  : 169.5-170.5°C

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.50 (4H, br s), 1.75 (2H, br s), 1.90 (2H, br s), 2.08 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.45 (3H, s), 3.29 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.75 (2H, s), 5.30 (1H, s), 6.45 (1H, br s), 6.72 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.28-7.51 (7H, m)

【0225】(5) N-[5-クロロ-3-(4-メチルフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]-N-フルシリル-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

$\text{mp}$  : 151-152.5°C

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.44 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.80 (2H, s), 5.85 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.20-6.24 (1H, m), 6.62 (1H, s), 6.72 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28-7.46 (7H, m), 7.51 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

【0226】(6) N-[3-(4-フルオロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-フルシリル-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

$\text{mp}$  : 158.5-161°C

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.44 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.78 (2H, s), 5.90 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 6.23 (1H, dd,  $J=3, 1\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, s), 6.73 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.16-7.50 (8H, m)

【0227】(7) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-(3-フェニルプロピル)-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

$\text{mp}$  : 84-86°C

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.79 (2H, qui,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.47 (3H, s), 2.50 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.30 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.73 (2H, s), 6.39 (1H, br s), 6.73 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.99-7.06 (2H, m), 7.15-7.50 (10H, m)

【0228】(8) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-(2-チエニルメチル)-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

$\text{mp}$  : 179-181°C

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.47 (3H, s), 4.60 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.60-6.63 (2H, m), 6.74 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.18-7.51 (8H, m)

【0229】(9) N-ヘプチル-N-(3-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル)-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.83 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.17 (8H, s), 1.43 (2H, m), 3.23 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.77 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.72 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28-7.62 (9H, m)

【0230】(10) N-ヘプチル-N-(5-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル)-N'-(2,4,6-トルフルオロフェニル)尿素

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.87 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.28-1.35 (8H, m), 1.67 (2H, m), 3.44 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.69 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.73 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.32-7.75 (9H, m)

【0231】(11) N-(ベンゾフラン-2-イルメチル)-N-ヘプチル-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.87 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.30 (8H, br s), 1.58-1.70 (2H, m), 3.44 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.68 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.71 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.20-7.34 (3H, m), 7.45-7.58 (2H, m)

MASS (m/z) : 419 ( $M^+$ )

【0232】(12) N-シクロヘプチル-N-(3-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル)-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.39-1.50 (10H, m), 1.67-1.78 (2H, m), 4.10 (1H, br s), 4.75 (2H, s), 6.72 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, s), 7.29-7.63 (9H, m)

【0233】(13) N-[3-(3,4-ジクロロフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.85 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.19 (8H, br s), 1.45-1.54 (2H, m), 3.28 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.78 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.74 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.30-7.42 (3H, m), 7.52-7.63 (4H, m)

49

【0234】 (14) N-[3-(3-クロロフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.85 (3H, t, J=7Hz), 1.18 (8H, br s), 1.40-1.53 (2H, m), 3.27 (2H, t, J=7Hz), 4.30 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.75 (2H, t, J=7Hz), 7.30-7.60 (8H, m)

【0235】 (15) N-ヘプチル-N-(5-イソプロピル-3-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル)-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.83 (3H, t, J=7Hz), 1.14 (8H, br s), 1.28 (6H, d, J=7Hz), 1.39-1.50 (2H, m), 3.01 (1H, s, ep, J=7Hz), 3.22 (2H, t, J=7Hz), 4.75 (2H, s), 6.49 (1H, br s), 6.68-6.80 (2H, m), 7.23-7.53 (8H, m)

【0236】 (16) N-[3-(2-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.85 (3H, t, J=7Hz), 1.16 (8H, br s), 1.32-1.48 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.22 (2H, t, J=7Hz), 4.62 (2H, ABq, J=15, 14Hz), 6.47 (1H, s), 6.75 (2H, t, J=7Hz), 7.11-7.20 (2H, m), 7.39-7.60 (5H, m)

【0237】 (17) N-ヘプチル-N-(5-メチル-3-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル)-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.83 (3H, t, J=7Hz), 1.10 (8H, br s), 1.38-1.50 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.24 (2H, t, J=7Hz), 4.74 (2H, s), 6.48 (1H, s), 6.72 (2H, t, J=7Hz), 7.16-7.53 (8H, m)

【0238】 (18) N-(3,5ジフェニルベンゾフラン-2-イルメチル)-N-ヘプチル-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.84 (3H, t, J=7Hz), 1.18 (8H, br s), 1.36-1.53 (2H, m), 3.26 (2H, t, J=7Hz), 4.83 (2H, s), 6.44 (1H, s), 6.75 (2H, t, J=7Hz), 7.40-7.78 (13H, m)

【0239】 (19) N-[3-(2-クロロフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.85 (3H, t, J=7Hz), 1.17 (8H, s), 1.38-1.47 (2H, m), 3.22 (2H, t, J=7Hz), 4.64 (2H, ABq, J=15Hz), 6.44 (1H, s), 6.73 (2H, t, J=7Hz), 7.28-7.40 (6H, m), 7.52-7.60 (2H, m)

【0240】 (20) N-[3-(4-クロロフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.83 (3H, t, J=7Hz), 1.15 (8H, br s), 1.40-1.50 (2H, m), 3.24 (2H, t, J=7Hz), 4.79 (2H, s), 6.37 (1H, s), 6.70 (2H, t, J=7Hz), 7.28-7.58 (8H, m)

10

20

30

40

50

【0241】 (21) N-ヘプチル-N-[3-(2-メチルフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.85 (3H, t, J=7Hz), 1.18 (8H, br s), 1.35-1.48 (2H, m), 2.20 (3H, s), 3.11-3.30 (2H, m), 4.59 (2H, ABq, J=15Hz), 6.48 (1H, s), 6.75 (2H, t, J=7Hz), 7.20-7.58 (8H, m)

【0242】 (22) N-ヘプチル-N-[3-(3-メチルフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.84 (3H, t, J=7Hz), 1.18 (8H, br s), 1.48-1.50 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.28 (2H, t, J=7Hz), 4.79 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.73 (2H, t, J=7Hz), 7.20-7.62 (8H, m)

【0243】 (23) N-ヘプチル-N-[5-メチル-3-(4-メチルフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.83 (3H, t, J=7Hz), 1.14 (8H, br s), 1.41 (2H, m), 2.42 (6H, s), 3.24 (2H, t, J=7Hz), 4.73 (2H, s), 6.50 (1H, s), 6.71 (2H, t, J=8Hz), 7.15 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.28-7.42 (6H, m)

【0244】 (24) N-ヘプチル-N-[3-(4-メチルフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.84 (3H, t, J=7Hz), 1.13 (8H, br s), 1.42 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.24 (2H, t, J=7Hz), 4.77 (2H, s), 6.47 (1H, br s), 6.72 (2H, t, J=8Hz), 7.23-7.60 (8H, m)

【0245】 (25) N-ヘプチル-N-(3-イソペニチルベンゾフラン-2-イルメチル)-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.86 (3H, t, J=7Hz), 0.98 (6H, d, J=7Hz), 1.23-1.32 (8H, m), 1.50-1.70 (5H, m), 2.72 (2H, t, J=7Hz), 3.38 (2H, t, J=7Hz), 4.65 (2H, s), 6.72 (2H, t, J=8Hz), 7.21-7.56 (4H, m)

【0246】 (26) N-ヘプチル-N-(5-イソペニチルベンゾフラン-2-イルメチル)-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.86 (3H, t, J=7Hz), 0.94 (6H, d, J=7Hz), 1.24-1.34 (8H, m), 1.47-1.67 (5H, m), 2.70 (2H, t, J=7Hz), 3.42 (2H, t, J=7Hz), 4.63 (2H, s), 6.37 (1H, s), 6.72 (2H, t, J=8Hz), 7.11 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.33-7.38 (3H, m)

【0247】 (27) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-(4-メトキシベンジル)-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素  
mp : 149.5-153.5°C

50 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.48 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.39 (2

51

H, s), 4.67 (2H, s), 6.61-6.93 (6H, m), 7.18-7.50 (8H, m)

【0248】 (28) N- (4-クロロベンジル) -N- [3- (4-クロロフェニル) -5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル] -N' - (2, 4, 6-トリフルオロロフェニル) 尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.48 (3H, s), 4.48 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.76 (3H, t, J=7Hz), 6.99 (2H, d, J=7Hz), 7.15-7.25 (3H, m), 7.33-7.50 (6H, m)

【0249】 (29) N- [3- (4-クロロフェニル) -5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル] -N- (2-ビリジルメチル) -N' - (2, 4, 6-トリフルオロロフェニル) 尿素

mp : 143-144°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.74 (2H, t, J=8Hz), 7.12-7.47 (10H, m), 8.51 (1H, d, J=4Hz)

【0250】 (30) N- [3- (4-クロロフェニル) -5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル] -N- (3-ビリジル) -N' - (2, 4, 6-トリフルオロロフェニル) 尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.44 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.62 (2H, s), 6.70-6.83 (3H, m), 7.12-7.56 (9H, m), 8.24 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=7Hz)

【0251】 (31) N- [3- (4-クロロフェニル) -5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル] -N' - (2, 4, 6-トリフルオロロフェニル) 尿素

mp : 234°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 4.64 (2H, d, J=5Hz), 6.72 (2H, t, J=8Hz), 7.27-7.47 (7H, m)

【0252】 (32) N- [3- (4-クロロフェニル) -5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル] -N-シクロヘプチル-N' - (2, 4, 6-トリフルオロロフェニル) 尿素

mp : 54-58°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.30 (10H, br s), 1.66-1.79 (2H, m), 2.47 (3H, s), 4.03-4.12 (1H, m), 4.70 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.72 (2H, t, J=7Hz), 7.17-7.56 (7H, m)

【0253】 (33) N- [3- (4-クロロフェニル) -5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル] -N-シクロヘキシルメチル-N' - (2, 4, 6-トリフルオロロフェニル) 尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.78-0.90 (3H, m), 1.03-1.13 (4H, m), 1.44-1.67 (4H, m), 2.45 (3H, s), 3.09 (2H, d, J=7Hz), 4.74 (2H, s), 6.40 (1H, br s), 6.70 (2H, t, J=7Hz), 7.13-7.51 (7H, m)

【0254】 (34) N- (5-クロロ-3-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル) -N-シクロペンチル-N' - (2, 4, 6-トリフルオロロフェニル) 尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.40 (6H, br s), 1.75-1.85 (2H, m),

50

52

4.38-4.54 (1H, m), 4.78 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.72 (2H, t, J=7Hz), 7.29-7.58 (8H, m)

【0255】 (35) N- [3- (4-クロロフェニル) -5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル] -N-ペンチル-N' - (2, 4, 6-トリフルオロロフェニル) 尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.80 (3H, t, J=7Hz), 1.17 (4H, br s), 1.48-1.51 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.22 (2H, t, J=7Hz), 4.73 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.72 (2H, t, J=7Hz), 7.16-7.52 (7H, m)

【0256】 (36) N- [3- (4-クロロフェニル) -5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル] -N-ノニル-N' - (2, 4, 6-トリフルオロロフェニル) 尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.16 (12H, br s), 1.40-1.50 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.25 (2H, t, J=7Hz), 4.77 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.72 (2H, t, J=7Hz), 7.18-7.52 (7H, m)

【0257】 (37) N- [3- (4-クロロフェニル) -5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル] -N-プロピル-N' - (2, 4, 6-トリフルオロロフェニル) 尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.82 (3H, t, J=7Hz), 1.40-1.59 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.23 (2H, t, J=7Hz), 4.74 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.72 (2H, t, J=7Hz), 7.15-7.52 (7H, m)

【0258】 (38) N- [3- (4-クロロフェニル) -5, 7-ジメチルベンゾフラン-2-イルメチル] -N-ヘプチル-N' - (2, 4, 6-トリフルオロロフェニル) 尿素

30 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.84 (3H, t, J=7Hz), 1.18 (8H, br s), 1.40-1.50 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.25 (2H, t, J=7Hz), 4.77 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.72 (2H, t, J=7Hz), 7.01 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.46 (4H, dd, J=7, 5Hz)

【0259】 (39) N- [3- (4-クロロフェニル) -5-エチルベンゾフラン-2-イルメチル] -N-ヘプチル-N' - (2, 4, 6-トリフルオロロフェニル) 尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.85 (3H, t, J=7Hz), 1.18 (11H, br s), 1.39-1.50 (2H, m), 2.66 (2H, q, J=7Hz), 3.24 (2H, t, J=7Hz), 4.75 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.73 (2H, t, J=7Hz), 7.20-7.33 (2H, m), 7.42-7.52 (5H, m)

【0260】 (40) N- [3- (4-クロロフェニル) -5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル] -N-ヘプチル-N' - (4-ニトロフェニル) 尿素

mp : 141-142°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.85 (3H, t, J=7Hz), 1.20 (8H, s), 1.49 (2H, t, J=7Hz), 2.43 (3H, s), 3.28 (2H, t, J=7Hz), 4.72 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.19 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.31 (1H, d, J=2Hz), 7.41 (2H, d, J=9Hz), 7.41 (1H, d, J=8Hz)

53

*z*), 7.45 (2H, d, J=8Hz), 7.52 (2H, d, J=8Hz), 8.16 (2H, d, J=9Hz)

【0261】 (4) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)尿素

mp : 172-173°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.85 (3H, t, J=7Hz), 1.17 (20H, br s), 1.48 (2H, t, J=7Hz), 2.43 (3H, s), 3.08 (2H, m), 3.32 (2H, t, J=7Hz), 4.77 (2H, s), 6.04 (1H, s), 7.17-7.45 (10H, m)

【0262】 実施例4

2,4,6-トリフルオロアニリン (3.35mg) の酢酸エチル (10ml) 溶液に攪拌下クロロ蟻酸トリクロロメチル (2.58mg) を室温で滴下し、混合物を還流下3時間攪拌する。この混合物に、対応する塩酸塩を1N水酸化ナトリウム水溶液で処理して調製したN-ヘプチル-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]アミン (8.17mg) の酢酸エチル (2ml) 溶液を0°Cで滴下し、混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液、1N塩酸および飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥する。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。酢酸エチル-ヘキサン (1:10) で溶出して、N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素 (7.24mg)を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 7.52-7.15 (7H, m), 6.74 (2H, t, J=7Hz), 6.40 (1H, s), 4.77 (2H, s), 3.25 (2H, t, J=7Hz), 2.46 (3H, s), 1.52-1.38 (2H, m), 1.18 (8H, br s), 0.85 (3H, t, J=7Hz)

【0263】 実施例5

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

(1) N-ベンジル-N-[5-クロロ-3-(4-クロロフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

mp : 166-167°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 4.46 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.38 (1H, br s), 6.72 (2H, t, J=8Hz), 7.00-7.04 (2H, m), 7.23-7.48 (10H, m)

【0264】 (2) N-ベンジル-N-(3-フェニルインドール-2-イルメチル)-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

mp : 173-174.5°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 4.43 (2H, s), 4.75 (2H, s), 5.75 (1H, s), 6.72 (2H, t, J=8Hz), 7.02-7.43 (13H, m), 7.62 (1H, d, J=8Hz), 9.22 (1H, s)

【0265】 (3) N-ベンジル-N-[3-(4-クロロフェニル)-6-メチルベンゾフラン-2-イルメ

50

54

チル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

mp : 179.5-181°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.53 (3H, s), 4.44 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.63 (1H, br s), 6.75 (2H, t, J=8Hz), 6.99-7.03 (2H, m), 7.11-7.48 (10H, m)

【0266】 (4) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-フルフリル-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

mp : 146-146.5°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.44 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.77 (2H, s), 5.92 (1H, d, J=3Hz), 6.72 (1H, br s), 6.72 (2H, t, J=8Hz), 7.17 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.30 (2H, s), 7.42 (1H, d, J=8Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.48 (2H, d, J=8Hz)

【0267】 (5) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-(2-トリフルオロベンジル)-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

mp : 157-158°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.44 (3H, s), 4.57 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.73 (2H, t, J=8Hz), 7.00 (2H, q, J=8Hz), 7.12-7.27 (4H, m), 7.34 (2H, d, J=8Hz), 7.41 (1H, d, J=8Hz), 7.43 (2H, d, J=8Hz)

【0268】 (6) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-(3-フルオロベンジル)-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

mp : 162-163°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.45 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.69-6.78 (5H, m), 6.92 (1H, dt, J=2, 8Hz), 7.13-7.35 (6H, m), 7.45 (2H, t, J=8Hz)

【0269】 (7) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-(4-フルオロベンジル)-N'-(2,4,6-トロフルオロフェニル)尿素

mp : 171-172°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.73 (2H, t, J=8Hz), 6.89-6.92 (4H, m), 7.18-7.50 (7H, m)

【0270】 (8) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-フルフェニル-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

mp : 180-182.5°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.41 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.56 (1H, s), 6.71 (2H, t, J=8Hz), 7.02 (2H, d, J=8Hz), 7.11-7.43 (10H, m)

【0271】 (9) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-シ

55

クロプロビル-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.80-0.82 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.58 (1H, m), 4.82 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.72 (2H, t, J=8Hz), 7.13 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.30 (1H, d, J=2Hz), 7.40 (1H, d, J=8Hz), 7.47 (4H, s)

【0272】(10) N-フルシリル-N-[5-メチル-3-(4-メチルフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

mp : 154-155°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (6H, s), 4.42 (2H, s), 4.75 (2H, s), 5.83 (1H, d, J=3Hz), 6.21 (1H, m), 6.71 (2H, t, J=8Hz), 7.16 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.28-7.42 (7H, m)

【0273】(11) N-ヘプチル-N-(7-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル)-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.29 (8H, br s), 1.61-1.76 (2H, m), 3.45 (2H, t, J=7Hz), 4.71 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.70 (2H, t, J=7Hz), 6.70 (1H, s), 7.29-7.56 (6H, m), 7.81 (2H, dd, J=2, 8Hz)

【0274】(12) N-ヘプチル-N-(3-フェニルインドール-2-イルメチル)-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

mp : 122-123.5°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.84 (3H, t, J=7Hz), 1.13-1.23 (8H, m), 1.42 (2H, br s, J=7Hz), 3.08 (2H, t, J=7Hz), 4.69 (2H, s), 5.72 (1H, s), 6.77 (2H, t, J=8Hz), 7.12 (1H, t d, J=2, 8Hz), 7.33-7.49 (6H, m), 7.63 (1H, d, J=8Hz), 9.34 (1H, s)

【0275】(13) N-ヘプチル-N-(6-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル)-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.89 (3H, t, J=7Hz), 1.25 (8H, br s), 1.60-1.75 (2H, m), 3.45 (2H, t, J=7Hz), 4.70 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.75 (2H, t, J=8Hz), 7.33-7.70 (8H, m)

【0276】(14) N-ヘプチル-N-[5-メチル-3-(4-プロビルフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.83 (3H, t, J=7Hz), 0.98 (3H, t, J=7Hz), 1.13 (8H, br s), 1.42 (2H, m), 1.70 (2H, t, J=7, 7Hz), 2.43 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=7Hz), 3.23 (2H, t, J=7Hz), 4.75 (2H, s), 6.47 (1H, s), 6.72 (2H, t, J=8Hz), 7.17 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.23 (2H, d, J=8Hz), 7.37-7.42 (4H, m)

【0277】(15) N-[3-(4-プロモフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-フルシリル-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

ニル)尿素

mp : 144°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.44 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.77 (2H, s), 5.92 (1H, d, J=4Hz), 6.23 (1H, m), 6.72 (1H, s), 6.73 (2H, t, J=8Hz), 7.17 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.31 (1H, d, J=2Hz), 7.36 (2H, d, J=8Hz), 7.40 (1H, d, J=8Hz), 7.64 (2H, d, J=8Hz)

【0278】実施例6

実施例4と同様にして下記の化合物を得る。

(1) N-ベンジル-N-[3-(4-ブロモフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

mp : 172-174°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.73 (2H, t, J=8Hz), 6.98 (2H, m), 7.16-7.31 (7H, m), 7.42 (1H, d, J=8Hz), 7.61 (2H, d, J=8Hz)

【0279】(2) N-ベンジル-N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

mp : 161-162°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.62 (1H, br s), 6.72 (2H, t, J=8Hz), 6.96-7.02 (2H, s), 7.16-7.47 (10H, m)

【0280】(3) N-ベンジル-N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.18 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.47 (3H, s), 4.48 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.20 (1H, s), 6.88 (2H, s), 7.04-7.48 (12H, m)

【0281】(4) N-ベンジル-N-[3-(4-フルオロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

mp : 149-150°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.63 (1H, br s), 6.73 (2H, t, J=8Hz), 7.02 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=8Hz), 7.26-7.43 (9H, m)

【0282】(5) N-ベンジル-N-[5-メチル-3-(4-メチルフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

mp : 158-159°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.44 (3H, s), 2.45 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.66 (1H, br s), 6.72 (2H, t, J=8Hz), 6.98-7.43 (12H, m)

【0283】(6) N-ベンジル-N-[5-クロロ-3-(4-メチルフェニル)ベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

mp : 158-159°C

## 尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.48 (3H, s), 4.46 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.46 (1H, s), 6.74 (2H, t, J=7Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.20-7.53 (10H, m)

【0284】 (7) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-(4-メチルベンジル)-N'-(2, 4, 6-トリフルオロオロフェニル) 尿素

mp : 166.5-167.5°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.33 (3H, s), 2.47 (3H, s), 4.40 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.75 (2H, t, J=7Hz), 6.90 (2H, d, J=7Hz), 7.05 (2H, d, J=7Hz), 7.18-7.49 (7H, m)

【0285】 (8) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-(2-フェニルエチル)-N'-(2, 4, 6-トリフルオロオロフェニル) 尿素

mp : 159-161°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.43 (3H, s), 2.77 (2H, t, J=7Hz), 3.42 (2H, t, J=7Hz), 4.57 (2H, s), 6.42 (1H, s), 6.73 (2H, t, J=8Hz), 6.96 (2H, dd, J=2, 8Hz), 7.17-7.30 (5H, m), 7.37 (2H, d, J=8Hz), 7.40 (1H, d, J=8Hz), 7.50 (2H, d, J=8Hz)

【0286】 (9) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-(3, 4-ジクロロベンジル)-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素

mp : 193-195°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.45 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.60 (2H, s), 6.76 (2H, t, J=8Hz), 6.82 (1H, d, J=2Hz), 6.88 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.19-7.32 (3H, m), 7.33 (2H, d, J=8Hz), 7.42 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (2H, d, J=8Hz)

【0287】 (10) N-ベンジル-N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-(2, 4, 6-トリクロロフェニル) 尿素

mp : 181-182°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.47 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.98-7.04 (3H, m), 7.17-7.48 (12H, m)

【0288】 (11) N-ベンジル-N-(5-クロロ-3-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル)-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素

mp : 179-180°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 4.43 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.48 (1H, s), 6.73 (2H, t, J=7Hz), 6.94-7.01 (2H, m), 7.19-7.25 (3H, m), 7.30-7.54 (8H, m)

【0289】 (12) N-(5-クロロ-3-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル)-N-シクロプロチル-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素

mp : 142-143°C

50 【0295】 実施例7

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.46-1.60 (2H, m), 1.87-2.08 (4H, m), 4.28 (1H, m), 4.83 (2H, s), 6.15 (1H, s), 6.72 (2H, t, J=8Hz), 7.27-7.54 (8H, m)

【0290】 (13) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-シクロプロチル-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素

mp : 111°-112°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.45-1.61 (2H, m), 1.88-2.11 (4H, m), 2.43 (3H, s), 4.27 (1H, m), 4.82 (2H, s), 6.25 (1H, s), 6.72 (2H, t, J=8Hz), 7.16 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.31 (1H, d, J=2Hz), 7.41 (1H, d, J=8Hz), 7.41-7.52 (4H, m)

【0291】 (14) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-シクロヘキシリ-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素

mp : 170-173°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.70-1.32 (6H, m), 1.58-1.67 (4H, m), 2.43 (3H, s), 4.02 (1H, m), 4.68 (2H, s), 6.74 (2H, t, J=8Hz), 6.82 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.31 (1H, d, J=2Hz), 7.42 (1H, d, J=8Hz), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.52 (2H, d, J=8Hz)

【0292】 (15) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-シクロベンチル-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素

mp : 151-152°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.27-1.45 (6H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 2.44 (3H, s), 4.43 (1H, m), 4.70 (2H, s), 6.74 (2H, t, J=8Hz), 6.75 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.31 (1H, s), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.42 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (2H, d, J=8Hz)

【0293】 (16) N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) 尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.18 (8H, br s), 1.45-1.55 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.27 (2H, t, J=7Hz), 3.75 (6H, s), 3.80 (3H, s), 4.78 (2H, s), 5.89 (1H, s), 6.16 (2H, s), 7.12-7.19 (1H, m), 7.32-7.48 (6H, m)

【0294】 (17) N-(5-クロロ-3-フェニルベンゾフラン-2-イルメチル)-N-ヘプチル-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.83 (3H, t, J=7Hz), 1.15 (8H, br s), 1.43 (2H, m), 3.22 (2H, t, J=7Hz), 4.78 (2H, s), 6.27 (1H, s), 6.72 (2H, t, J=8Hz), 7.32 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.43-7.53 (7H, m)

59

N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-(4-メトキシベンジル)-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素(701mg)の塩化メチレン(15ml)溶液に三臭化硼素(0.7ml)を0℃で滴下し、混合物を同温で1時間攪拌する。反応混合物を氷冷水に注ぎ、水洗し、乾燥する。溶媒を留去し、次いで酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して、N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素(238mg)を得る。

mp: 175-178℃

NMR(CD<sub>3</sub>OD, δ): 2.43(3H, s), 4.34(2H, s), 4.72(2H, s), 6.56-7.00(6H, m), 7.12-7.58(8H, m)

## 【0296】実施例8

N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'-(4-ニトロフェニル)尿素(2.2g)のメタノール(30ml)溶液を10%パラジウム炭を用いて4kg/cm<sup>2</sup>圧下室温で7時間水素添加する。10%パラジウム炭を濾去し、メタノールで洗浄する。濾液と洗液を合わせ、減圧濃縮して、N-(4-アミノフェニル)-N'-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-ヘプチル尿素(2.0g)を得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.85(3H, t, J=7Hz), 1.19(8H, br s), 1.45(2H, m), 2.43(3H, s), 3.22(2H, t, J=7Hz), 4.72(2H, s), 6.30(1H, s), 6.63(2H, d, J=8Hz), 7.04(2H, d, J=8Hz), 7.15(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.30(1H, d, J=2Hz), 7.40(1H, d, J=8Hz), 7.45(2H, d, J=8Hz), 7.48(2H, d, J=8Hz)

## 【0297】実施例9

N-(4-アミノフェニル)-N'-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-ヘプチル尿素(0.3g)、無水酢酸(0.3ml)およびビリジン(0.3ml)の混合物を室温で一夜静置する。反応混合物を氷冷水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。抽出物を3%塩酸、希重碳酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥する。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付す。クロロホルムで溶出して、N-(4-アセチルアミノフェニル)-N'-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-ヘプチル尿

60 素(0.28g)を得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.84(3H, t, J=7Hz), 1.15(8H, br s), 1.43(2H, m), 2.04(3H, s), 2.42(3H, s), 3.22(2H, t, J=7Hz), 4.72(2H, s), 6.72(1H, s), 7.01-7.28(6H, m), 7.37(1H, d, J=8Hz), 7.42(2H, d, J=8Hz), 7.46(2H, d, J=8Hz), 8.20(1H, s)

## 【0298】実施例10

N-(4-アミノフェニル)-N'-(3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル)-N'-ヘプチル尿素(315mg)、塩化メタンスルホニル(90mg)およびビリジン(0.5ml)の混合物を室温で一夜静置する。反応混合物を氷冷水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。抽出物を希塩酸および希重碳酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥する。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付す。クロロホルムで溶出して、N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'-(4-メチルスルホニアミノフェニル)尿素(0.15g)を得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.85(3H, t, J=7Hz), 1.16(8H, br s), 1.45(2H, m), 2.43(3H, s), 2.90(3H, s), 3.23(2H, t, J=7Hz), 4.73(2H, s), 6.65(1H, s), 7.02-7.22(5H, m), 7.29(1H, d, J=2Hz), 7.39(1H, d, J=8Hz), 7.43(2H, d, J=8Hz), 7.49(2H, d, J=8Hz)

## 【0299】実施例11

N-(4-アミノフェニル)-N'-(3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル)-N'-ヘプチル尿素(0.8g)、37%ホルムアルデヒド(0.3g)および10%パラジウム炭(0.13g)のメタノール(20ml)中混合物を室温、4kg/cm<sup>2</sup>圧下で20時間水素添加する。10%パラジウム炭を濾去し、メタノールで洗浄する。濾液と洗液を合わせ、減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付す。クロロホルムで溶出して、N-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾフラン-2-イルメチル]-N'-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-ヘプチル尿素(0.5g)を得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.86(3H, t, J=7Hz), 1.18(8H, br s), 1.46(2H, m), 2.43(3H, s), 2.39(6H, s), 3.22(2H, t, J=7Hz), 4.73(2H, s), 6.32(1H, s), 6.70(2H, d, J=8Hz), 7.13(2H, d, J=8Hz), 7.15(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.30(1H, d, J=2Hz), 7.40(1H, d, J=8Hz), 7.46(4H, s)

フロントページの続き

(51) Int.CI.<sup>6</sup>

C 07 D 333/62

401/12

識別記号

府内整理番号

F I

技術表示箇所

209

8829-4C

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**